



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ACUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE (ARFI) TEKNİĞİYLE
ÖLÇÜLEN PANKREATİK ELASTOGRAFİNİN AKUT PANKREATİT
TANISINDAKİ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet SERDAR DEĞİRMENCİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muhsin KAYA

DİYARBAKIR-2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ACUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE (ARFI) TEKNİĞİYLE
ÖLÇÜLEN PANKREATİK ELASTOGRAFİNİN AKUT PANKREATİT
TANISINDAKİ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet SERDAR DEĞİRMENCİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muhsin KAYA

DİYARBAKIR-2015

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd.Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Yrd. Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Uz. Dr. Nazım EKİN, Uz. Dr. Zafer PEKKOLAY, Uz. Dr. Mazhar Müslüm TUNA, Uz. Dr. Hikmet SOYLU'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muhsin KAYA'ya ve Pankreatik elastografileri yapan yardımı ve özverili çalışmasından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç.Dr. Cemil GÖYA, Yard. Doç. Dr. Cihat HAMİDİ'ye ve Anabilim Dalı çalışanlarına, rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme, abim Operatör Dr. Aydın DEGİRMENCİ'ye, her zaman yanımda olan eşim Asist. Dr. Bahar DEGİRMENCİ'ye ve çalışmalarımın yoğunluğundan dolayı ihmal ettiğim canım oğlum BAHOZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet SERDAR DEGİRMENCİ

DİYARBAKIR-2015

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit birçok sebeplere bağlı gelişebilen, ciddi komplikasyonlara sebep olabilen, erken tanı ve tedavi edilmesi gereken bir tablodur. Çalışmamızın amacı acoustic radiation force impulse (ARFI) tekniğiyle ölçülen pankreatik elastografinin akut pankreatit tanısı ve klinik seyrini belirlemedeki önemini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya hasta grubu olarak hastanemiz Gastroenteroloji kliniğine akut pankreatit tanısı ile yatırılan 108 hasta ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey alındı. Hasta grubunun yatışı sırasındaki demografik özellikleri, hastalık hikayesi, fizik muayene bulguları, tam kan, biyokimya sonuçlarıyla beraber hastanede takibi sırasındaki vital bulguları, yapılan tedavi, klinik seyri gelişen komplikasyonlar progressif olarak kaydedildi. Ayrıca hastaların kliniğe yatışından sonraki ilk 24 saat içinde pankreatik elastografileri yapıldı. Kontrol grubunun ise sadece pankreatik elastografileri yapılarak bulgular kaydedildi.

Bulgular: Hasta grubunda yaş ortalaması 57.89 ± 1.89 (19-90) olan 79 kadın (%73), 29 (%27) erkek olmak üzere toplam 108 hasta vardı. Vakaların 79 (%73)'ünde biliyer, 24 (%22)'ünde idiyatik ve 5 (%4.6)'inde hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vardı. İlk yatış sırasında ortalama Ranson skoru 1.81 ± 0.129 (0-4) olarak saptandı. Hastaların klinikte yatış süresi ortalama 7.54 ± 0.5 (2-22) gündü. Vakalarımızın 17 (%15.7)'inde şiddetli akut pankreatit düşünülerek kontrastlı dinamik abdomen CT çekildi. Bu 17 vakanın 9'unda değişik derecelerde nekroz saptandı. Hastaların takibi sırasında 4 hipertrigliseridemiye bağlı, 8 idiyatik ve 1 biliyer akut pankreatit olmak üzere toplam 13 vakada komplikasyon gelişti. Sadece 1 (%0.9) vaka eksildi. Kontrol grubunda grubunda yaş ortalaması 47 ± 2.27 olan, 23 erkek ve 27 kadın olmak üzere toplam 50 hasta vardı. Akut pankreatitlilerin elastografi değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (2.4 ± 0.08 vs 1.26 ± 0.026 , $p < 0.001$). Elastografinin 1.64 değeri cut-off olarak alındığında akut pankreatit tanısındaki sensitivitesi %98 ve spesifitesi %100 bulundu.

Sonuç: Pankreatik elastografi akut pankreatit tanısında kullanılabilen ve duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan bir tektik yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Pankreatik elastografi

ABSTRACT

Introduction: Acute pancreatitis is a serious condition with severe complications that early diagnostic evaluation and therapeutic management is crucial. In this study, we aimed to evaluate the applicability of elastography in the diagnosis and clinical prognosis of pancreatitis.

Materials and methods: In this study, 108 patients with acute pancreatitis (Group 1) and 50 patients in control group (Group 2) were included. In Group 1, demographic information, vital signs, history of present illness, physical examination, CBC, and biochemical abnormalities on initial presentation and vital signs, treatment, and complications during follow-up were noted. In addition, pancreatic elastography were also performed within 24 hours of hospital admission. In control group, only pancreatic elastography were evaluated.

Results: The mean age in group 1 was 57.89 ± 1.89 (19-90) (female: 79 (%73), male: 29 (%27)). The etiology of acute pancreatitis was biliary in 79 cases (%73), idiopathic in 24 cases (%22) and hypertriglyceridemia in 5 cases (%4.6). On initial presentation, the average of Ranson score was 1.81 ± 0.129 (0-4). The mean duration of hospital admission was 7.54 ± 0.5 (2-22) days. In 17 patients (%15.7), contrast-enhanced abdomen CT was performed for severe acute pancreatitis. In 9 of 17 patients, different degree of necrosis was detected. During clinical follow-up, complications were developed in 4 patients with hypertriglyceridemia, 8 patients with idiopathic etiology and 1 patient with biliary causes. Only one patient died 1 (%0.9). In control group (group 2), the average age was 47 ± 2.27 (male: 23, female: 27). In group 1, the ratio of elastography showed higher statistically significance than the control group (2.4 ± 0.08 vs 1.26 ± 0.026 , $p < 0.001$). The sensitivity and specificity of elastography were 98% and 100% for cut-off value of 1.64.

Conclusion: Pancreatic elastography is an applicable method with high sensitivity and specificity in diagnosis of acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, Pancreatic elastography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	VIII
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PANKREAS ANATOMİSİ	3
2.1.1 Pankreasın Bölümleri	4
2.1.2 Pankreas Kanalları.....	5
2.2 PANKREASIN FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ	5
2.3 AKUT PANKREATİT	6
2.3.1 Tanım ve İnsidans	6
2.4 ETİYOLOJİ	7
2.4.1 Safra Yollarının Patolojileri	7
2.4.2 Alkol	9
2.4.3 Tümörler	10
2.4.4 Travma	11
2.4.5 İlaçlar	11
2.4.6 Enfeksiyonlar	12
2.4.7 Hiperlipidemi	12
2.4.8 Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi (ERKP)	12
2.4.9 Diğer Nedenler	13
2.5 PATOGENEZ	13
2.5.1 Pankreasta Asiner Hücre Hasarı.....	14
2.5.2 Asiner Hücre Hasarını Takiben İzlenen Değişiklikler	15
2.5.3 Sitokin Kaskadı	16
2.5.4 Vasküler Geçirgenlikte Artış, Mikrosirkülasyon Bozuklukları	16
2.5.5 Enfeksiyon Ve İkinci Vuruş Hipotezi.....	17
2.6 TANI	18
2.6.1 Klinik	18
2.6.2 Laboratuvar.....	20
2.6.3 Görüntüleme	22
2.7 PROGNOZ BELİRTEÇLERİ.....	25
2.8 KOMPLİKASYONLAR	31
2.8.1 Lokal komplikasyonlar	31
2.8.2 Sistemik komplikasyonlar	33
2.9 TEDAVİ.....	37
2.10 ELASTROGRAFI.....	39

3	MATERYAL METOD	44
3.1	HASTA GRUBU	44
3.2	PANKREATİT TANISININ KONULMASI	44
3.3	HASTALARIN TAKİBİ.....	44
3.4	VERİLERİN TOPLANMASI	45
3.5	KONTROL GRUBU.	45
3.6	PANKREATİK ELASTOGRAFİNİN YAPILMASI	46
3.7	İSTATİSTİK	46
4	BULGULAR	47
5	TARTIŞMA	52
6	SONUÇLAR	57
8	KAYNAKLAR	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: BT ile şiddeti belirleme indeksi (BTŞİ): (57)	24
Tablo 2: Ranson prognoz kriterleri (60).....	26
Tablo 3: Modifiye Glasgow (Imrie) kriterleri (61).....	27
Tablo 4: BANK prognostik kriterleri (62)	27
Tablo 5: Glasgow prognostik kriterleri (63).....	27
Tablo 6: Agarwal prognostik kriterleri (64)	28
Tablo 7: Toplam akut fizyolojik skor (AFS); 12 ayrı değişkenin skorlarının toplamıdır.	28
Tablo 8: Akut pankreatitte biyokimyasal prognostik parametreler(68)	30
Tablo 9: Akut pankreatitin komplikasyonları (75)	35
Tablo 10: Komplikasyon gelişen vakaların özellikleri	49
Tablo 11: Hastaların kliniğe yatışı sırasındaki ortalama biyokimya ve tam kan değerleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pankreasın yerleşimi	3
Şekil 2: Balthazar BT skorlama sistemi (56)	24
Şekil 3: Real Time Strain Elastografi yönteminde dokuda strain (gerginlik) oluşumu ve oransal ölçümü	40
Şekil 4: Real Time Shear-Wave Elastografi yönteminin uygulanışı.....	41
Şekil 5: Görüntüleme için gerekli shear-wave' in (kayan dalgalar) yayılımı ve dalga hızı ölçmede gerekli aşamalar.....	41

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AMI	: Akut Myokard İnfarktüsü
ANP	: Akut Nekrotizan Pankreatit
AÖP	: Akut Ödematöz Pankreatit
AP	: Akut Pankreatit
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTŞİ	: BT ile Şiddeti Belirleme İndeksi
Cl	: Klor
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
dl	: Desilitre
EKG	: Elektro Kardiyografi
ERKP	: Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
IL	: İnterlökin
mEq	: Miliekivalan
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
mm³	: Milimetreküp
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP	: Manyetik Rezonans Kolanjio-Pankreatografi
Na	: Sodyum
US	: Ultra-Sonografi

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pankreatit, pankreastaki inaktif halde bulunan enzimlerin çeşitli nedenlerle aktif hale geçerek pankreası otodijesyona uğratmaları sonucu gelişen, şiddetli karın ağrısı ile kendini gösteren, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur (1). Hastaların %80'inde gelişen pankreatit tablosu kendini sınırlayan ve ılımlı olan, lokal ve sistemik komplikasyonları nadir olarak gelişen ve genel destek tedavisiyle düzelebilen akut ödematöz pankreatit (AÖP) tipindedir. Geri kalan %20 hastadaki tablo ise şiddetli, organ yetmezliklerinin görülebildiği, morbidite ve mortalitenin yüksek oranda seyrettiği akut nekrotizan pankreatit (ANP) şeklindedir (2).

Pankreatitin başlıca belirtisi karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Ateş yüksekliği, distansiyon gibi belirtiler eşlik edebilir. Bağırsak seslerinde azalma, hipokalsemik tetani, batında hassasiyet, defans, ele kitle gelmesi, lomber boşluklarda Grey Turner belirtisi, periumblikal bölgede Cullen belirtisi, inguinal ligamentin altında Fox belirtisi, mavimsi mor renkte lekeler, sarılık gibi fizik muayene bulguları saptanabilir (3). Etiyolojisinde safra taşları, alkol, ERKP, travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, herediter nedenler, hiperkalsemi, trigliserit yüksekliği, pankreas gelişim bozuklukları, tümörler ve otoimmün nedenler bulunmaktadır. Akut pankreatit prognozunu öngörmede Ranson, Glasgow (Imrie) ve Apache II gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır (4). Tanıda hemogram, kan ve idrar amilaz düzeyi, kan lipaz düzeyi, kan glukoz seviyesi, kan albumin seviyesi, kan kalsiyum seviyesi, kan alkalen fosfataz düzeyi, kan bilirubin düzeyi, kan trigliserit düzeyi, kan tripsin düzeyi, AST, ALT, ALP, GGT, elastaz 1, fosfolipaz A, methemalbumin gibi laboratuvar testleri; direk batın grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG/MRKP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) ve anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilmektedir (5). Akut panreatitte solunum sistemi (Erken hipoksemi, plevral effüzyon, atelektazi, pulmoner infiltrasyon, ARDS, mediastinal abse), kalp damar sistemi (hipotansiyon, perikardial sıvı, EKG'de ST-T değişiklikleri), böbrek (akut tübüler nekroz, oligüri, renal arter veya ven trombozu), hematolojik (DIC, trombositoz, hiperfibrinojenemi), nörolojik (yağ embolisi, psikoz, ensefalopati), endokrin (hipokalsemi, hipertrigliseridemi, hiperglisemi), göz (Purtscher retinopatisi-ani görme kaybı), dermatolojik (subkutan

yağ nekrozu), gastrointestinal ve karaciğer (karaciğer fonksiyon bozukluğu, obstrüktif sarılık, eroziv gastrit, paralitik ileus, duodenal obstrüksiyon, pankreatik psödokist-flegmon-abse-asit, barsak infarktı, masif karın içi karama, perforasyon, splenik ven trombozu, portal hipertansiyon) gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (6).

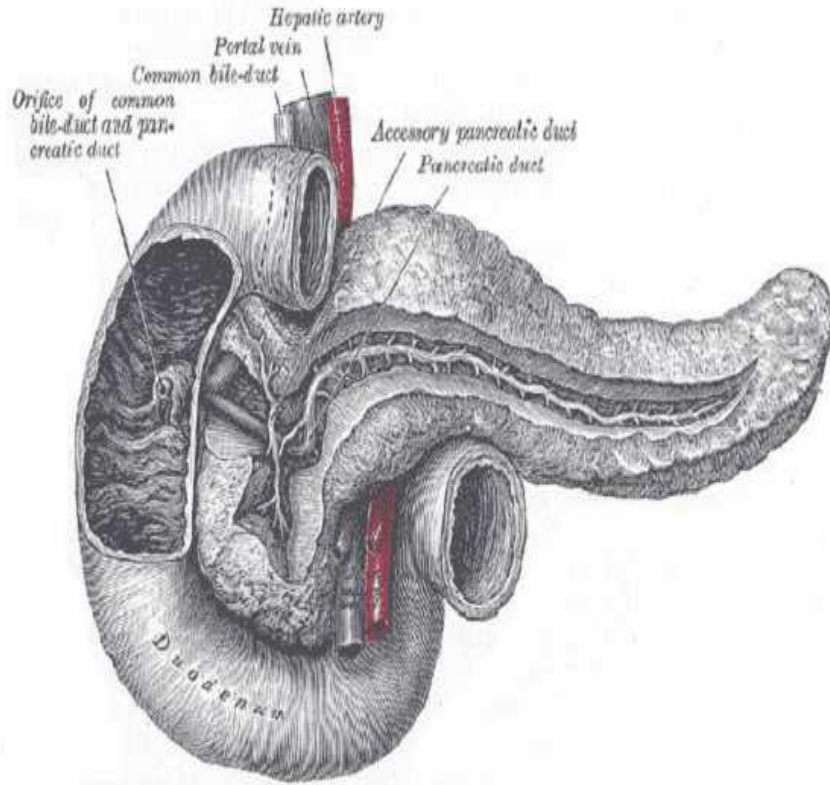
Tedavide destek tedavileri, pankreas enzim sentez ve fonksiyonlarını azaltıcı önlemler ve ilaçlar, antibiyoterapi, ERKP, cerrahi tedavi ve komplikasyonların tedavileri uygulanmaktadır. Ancak yinede günümüzde halen daha etkili bir tedavi yöntemi mevcut değildir (7; 8).

Çalışmamızın amacı pankreatik elastografinin akut pankreatit tanısındaki değerini saptamaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Pankreas Anatomisi

Pankreas lobule, gri-pembe renkli bir bezdir. Karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Karın boşluğunun ön ve üstünde büyük kesimi orta çizginin sağında, küçük bir parçasıda sol tarafta bulunur. Duodenumdan dalağa kadar enlemesine uzanır. Erişkin bir insanda pankreas bezi 80-90 gram ağırlığında, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında, retroperitoneal olarak transvers şekilde uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (9) (Şekil 1).



Şekil 1: Pankreasın yerleşimi

2.1.1 Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik açıdan 5 bölümde incelenir. Bunlar; baş, processus uncinatus, boyun, gövde ve kuyruk bölümleridir.

Baş: Bu bölüm duodenum kavsi içinde, 2. lomber vertebranın hemen sağında yerleşmiş şekildedir. Karaciğerden gelen duktus koledokusun son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer alır. Yukarıda vena portadan aşağıda vena mezenterikaya uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmı ile boyun kısmını birbirinden ayırır.

Processus uncinatus: Vena porta ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve vena kava inferiorun önünde yer alır. Sagital kesitte superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Processus uncinatus her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

Boyun: Pankreasın nispeten daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum 1. kısmı, altta vena porta, vena mezenterika superior ve vena splenika bulunur. Genişliği ortalama 2 cm kadardır.

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

Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve nispeten hareketlidir (9; 10).

2.1.2 Pankreas Kanalları

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

2.2 Pankreasın Fizyolojisi ve Histolojisi

Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon, somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur. Beta hücreleri, adacıkların %60-80'ini oluşturur ve insülin salgılar. Alfa hücreleri, adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgılar. Delta hücreleri, adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılar (11).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH:8.0-8.3) ekzokrin salgısı vardır. Bu salgı 20'den çok sindirim enzimini içinde bulundurur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar Na ve K ve Mg olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyon ise Cl 'dur. Ekzokrin salgının akım hızı arttıkça bikarbonat (HCO_3) konsantrasyonu artarken, Cl azalır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynar. Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3 mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin % 90'ını proenzimler ve enzimler oluşturur. Pankreas ekzokrin salgısı üç temel besin maddesinin (protein, karbonhidrat, yağ) sindirimini sağlayan enzimleri içerir. Proteolitik enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'dan ibarettir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Karboksipolipeptidaz peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitleri parçalar. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve

az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzimler ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır. Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde inaktif formdadır. Bunlar intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilir. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlar. Öteki proteolitik enzimlerinde aktivasyonu tripsinle olduğu için, tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller. Bununla beraber pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın hasarlanan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir (11).

2.3 Akut Pankreatit

2.3.1 Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, pankreastaki inaktif halde bulunan enzimlerin çeşitli nedenlerle aktif hale geçerek pankreası otodijesyona uğratmaları sonucu gelişen, şiddetli karın ağrısı ile kendini gösteren, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur (1). Akut pankreatit %70-80 oranında hafif seyirli, kendi kendini sınırlayabilen ve sonunda tümüyle normale dönme eğilimi gösterebilen şekilde seyrederken, olguların %20-30'unda ise tablo oldukça şiddetli gelişip yüksek mortalite ile seyreder.

Akut pankreatit insidansı çeşitli çalışmalarda yıllık yaklaşık 100.000 de 5-50 civarında hesaplanmıştır. Ortalama yaş 50-80 arasında olup, tüm ölümlerde akut pankreatite bağlı ölüm oranı 100.000'de 1.5 civarındadır. Pankreatitte ortalama mortalite ise %10 civarında olup bu oran tedavilerdeki başarı oranı ile paralel olarak düşmektedir (2).

2.4 Etiyoloji

Akut pankreatit karmaşık bir etiyolojiye sahiptir; hastalığın ortaya çıkış sürecinde çok sayıda farklı faktör sorumlu bulunmuşsa da bazı olgularda belirlenebilir ve anlamlı hiçbir etken ortaya konamamaktadır. Bu karmaşık tabloya rağmen tüm olguların %80'inden çoğunda temel olarak iki ana neden ortaya çıkar; safra yolu taşları ve alkol kullanımı (12). Hasta popülasyonunun geri kalan kısmında travma (majör cerrahi buna dahildir), enfeksiyonlar, ilaçlar ve toksik maddeler ve kalıtsal faktörler gibi birbirinden epeyce farklı etkenler coğrafi ve demografik altyapı özelliklerine göre değişken düzeyde sorumlu ajanlar olarak belirlenebilmektedir. Aşağıda bu etkenler daha ayrıntılı olarak incelenmektedir.

2.4.1 Safra Yollarının Patolojileri

Her ne kadar akalküloz safra yolları patolojileriyle ilişkilendirilmiş olan akut pankreatit olguları olmuşsa da, akut pankreatitte en sık karşılaşılan safra yolu kökenli patoloji taş hastalığıdır (koledokolitiazis). Opie 1901'de akut pankreatit nedeniyle ölmüş iki hastasının otopsi bulguları olarak ampulla Vateri'de impakte olmuş safra taşlarının varlığını bildiren ilk araştırmacı olmuştur. O tarihten bu yana bu iki durumun birlikteliği iyi bilinen bir özellik olmuşsa da, bir safra taşının hangi mekanizma ya da mekanizmalarla akut pankreatite yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Opie gözlemine dayanarak bir "ortak kanal" hipotezi geliştirmiştir. Buna göre, safra ve pankreas kanallarının hemen aşağısındaki bir seviyede gerçekleşecek bir tam obstrüksiyon halinde safra akımı pankreas kanalı boyunca ilerlemekte ve pankreas dokusunda safra tuzlarının deterjan etkilerine bağlı olarak hasar görüp inflamatuvar sürece girmektedir (13).

Bu hipotez için çok önemli bazı itiraz noktaları mevcuttur. En başta, anatomik bulgular göstermektedir ki, sağlıklı bireylerin büyük çoğunluğunda ortak kanal çok kısadır; o kadar kısadır ki, bu kanalı tıkayacak cesamete ulaşabilen herhangi bir taş hem safra hemde pankreas kanallarında eş zamanlı olarak tıkar ve iki sistemi birbirinden tamamen izole edebilir. Buna ek olarak, safra yollarındaki hidrostatik basınç pankreas kanalındaki hidrostatik basınçtan ortalama olarak düşüktür ki, bu durumda safranın pankreas kanalı içinde ilerlemesinden ziyade, pankreas sıvısının safra yollarına doğru yükselmesi daha olasıdır. Deney hayvanlarında normal safra

akımının diversiyona uğratılması ile pankreas kanalına doğru akışın sağlandığında akut pankreatit tablosunun gelişmediği gösterilmiştir (yine de, eğer safra akımı üzerine anormal basınç uygulanırsa pankreatit benzeri doku hasarı gözlenmektedir) (14).

Bir başka hipoteze göre Oddi sfinkterinden geçen safra taşları bu sfinkter mekanizmasını geçici olarak blokaja uğratmakta ve aktive sindirim enzimleri içeren duodenum içeriğinin pankreatik kanala geçmesine neden olmaktadır (15). Fakat sfinkterotomi gibi sıkça gerçekleştirilen işlemler sonrasında rutin olarak pankreatit gelişmediği dikkate alınırsa bu hipotezin güvenilirliği de gündeme gelir.

Süreci açıklamaya yönelik tüm bu girişimlerin yetersizliklerine rağmen, safra taşlarının akut pankreatitte oynadığı rolü inkar etmek olası gözükmemektedir. Akut pankreatit tanısı ile yatırılan hastalar üzerinde yürütülmüş klinik bir çalışmada hastaların %88'inin dışkıında atağı takip eden ilk 10 gün içerisinde safra taşı bulunmuştur. Yine bu çalışmada safra yollarında taş bulunan, fakat akut pankreatit tablosu geliştirmemiş hastaların içerisinde dışkıında safra taşı görülenlerin oranı %11 düzeyinde çıkmıştır. Bu bulgular gerçektende safra taşının Oddi sfinkterinden geçişi ile pankreatit süreci arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (16).

Elimizdeki verilerin ışığında, safra akımının ya da duodenal içeriğin anormal biçimde pankreas kanalı içine aksamasından daha makul bir açıklama bulunabilir gibi gözükmemektedir. Safra taşlarında olduğu gibi, helmintik infestasyonlar ve tümöral obstrüksiyonlarda da benzer bir mekanizmayla akut pankreatit gelişebilmektedir. Pankreas kanalı obstrükte ekzokrin sekresyon devam ettiği için ortaya çıkan duktal hipertansiyon burada belirleyicidir. Böyle bir hal için yalın, mekanik bir işleyiş öne sürülmüştür. Buna göre, pankreas kanalındaki intraduktal basıncın artmasını takiben küçük kanaliküllerde rüptür gelişmekte ve pankreatik sıvı pankreas parankiminin içerisine sızmaktadır. Normal koşullarda bikarbonat sekresyonu ile 8-9 aralığına getirilen pankreatik kanal pH'ı enzimleri inaktif tutarken sıvı ekstravazasyonunu takiben pankreas parankiminde 7 civarındaki interstisyel pH ile tüm proteazlar aktive olmaktadır (17).

Pankreatik kanalda obstrüksiyon ve duktal hipertansiyonun akut pankreatitte tetikleyici etkenler olması bu halde daha makul gözükmetedir. Hangi mekanik faktörlerle pankreatit sürecinin başladığı henüz tam aydınlatılmamışsa da, Ster ve Saluja'nın kolokalizasyon (eş yerleşim) teorisi akut pankreatitin hücrel mekanizması olarak yaygın kabul görmüştür. Normal pankreas dokusunda inaktif sindirim zimojenleri ve lizozomal hidrolazlar ayrı organeller içerisinde birbirlerinden yalıtılmış halde bulunurlar. Fakat, gözlemler o yöndedir ki, duktal obstrüksiyon veya duktal hipertansiyon ya da hücrel hasar gibi bir uyarı sonrasında bu iki madde pankreatik asiner hücrede tek bir vakuoler yapı içerisinde hatalı biçimde "ko-lokalize" olmaktadır. Böyle bir durumda tripsinojenin katepsin B ile ko-lokalize olduğu ve aktive tripsine döndüğü ve ardından da diğer tüm sindirim zimojenlerini aktive ettiği bir kaskad tasarlanmıştır. Bu aktif sindirim enzimleri pankreatik asiner hücrelerin içerisinde oto-dijesyona (kendi kendini sindirme) neden olmakta ve pankreatit halini ortaya çıkartmaktadır (18).

2.4.2 Alkol

Her ne kadar bazı hastalarda çok az, hatta tek bir kez alkollü içecek kullanımı kaydedilmişse de, alkole bağlı pankreatit olgularının çoğunda en az 2 yıllık düzenli alkol kullanım öyküsü vardır ve olguların büyük çoğunluğunda da bu süre 10 yılın üzerindedir (19).

Eğer bir hastada etil alkol kullanımına ait bir öykü varsa ve akut pankreatite neden olabilecek başka hiçbir etken altta gösterilemiyorsa, ilk pankreatit atağının alkole bağlı bir akut pankreatit olduğu tanım olarak kabul edilir. Aslında bu hasta grubunda ilk pankreatit atağı, kronik pankreatitin ilk manifestasyonunda olabilir. Hastalık, alkol alımına devam edildiğinde rekürren bir hal alabilir. Tüketilen alkollü içeceğin tipinden (fermente içki, distile içki ayrımı gibi) ziyade günlük alınan toplam ortalama etil alkol miktarı önemli bulunmuştur. 100 ila 150 gram düzeyinde günlük etil alkol tüketiminin bu patoloji ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu miktarda ya da üstünde alkol tüketimi olan bireylerin % 10'u ila 15'inde yaşam boyu en az bir kez pankreatit gelişecektir ki, bu oran siroz gelişimiyle benzerdir (20).

Etanolün pek çok mekanizma ile pankreatiti indüklüyor olması olasıdır. Etanol Oddi sfinkterinde spazma neden olur ve sekresyonun devam etmesi halinde bu blokaj nedeniyle pankreatik duktal hipertansiyon gelişmesi kaçınılmazdır. Bu durumdan belki daha da önemli bir gerçek, etanolün pankreatik asiner hücreler üzerinde doğrudan metabolik bir toksin olarak işlev görmesidir ki, bu hücrelerde etil alkolün enzim sentezi ve sekresyonu üzerinde etkisi olabilir. İlk etki olarak etanol sekresyonda kısa süreli bir artışa neden olur ve ardından bir inhibisyon başlar. Bu durum, enzim proteinlerinde bir artışa ve bu maddelerinde pankreatik kanal içerisinde çökmesine yol açabilir. Kalsiyum bu aşamada bu protein matriks ile birleşip kanal içerisinde çökmeyi hızlandırır ve kanal boyunca çok sayıda obstrüksiyonun oluşmasına neden olur. Bir yandanda devam etmekte olan sekresyon kanal içindeki basıncı daha da yükseltir. Etil alkol duktal permeabiliteyi de artırır ve aktive olmamaları gerektiği halde aktive edilmiş sindirim enzimlerinin kanaldan kaçarak dokuya sızmalarını mümkün kılar. Tripsinin in vitro ortamda etanol tarafından aktive edildiği bilinmektedir (uygunsuz aktivasyona örnek). Etil alkol alımını takiben pankreatik kan akımının geçici süreyle yavaşladığı ve bu durumun pankreas dokusu içerisinde muhtemelen fokal iskemik hasara yol açtığı düşünülmektedir. Pankreatit geçiren alkoliklerin geçirmeyenlere kıyasla proteinden ve yağdan daha zengin bir diyet tükettiklerine dair kanıtlar mevcuttur. Etanol lipid metabolizmasında değiştirmekte ve bazı alkolik pankreatit ataklarında geçici bir hiperlipidemik hal gözlenmektedir. Bu durumun etiyolojik önemi henüz bilinmemektedir (21).

2.4.3 Tümörler

Eğer akut pankreatitle gelen bir hastada safra yollarına ait bir patoloji ya da alkol öyküsü yoksa bir tümörün bulunması olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre, akut pankreatit tanısı alan 100 hastanın 1-2'sinde pankreas, koledok alt ucu, Ampulla Vateri yerleşimli maligniteler görülmektedir (22). Bu tümörler için akut pankreatit atağı hastalığın ilk manifestasyonu olabilmektedir. Söz konusu tümörlerin varlığında akut pankreatit gelişimi obstrüksiyona ve sekresyonun devam etmesi nedeniyle gelişen duktal hipertansiyona ikincil gibi gözükmemektedir.

2.4.4 Travma

Nedeni ne olursa olsun majör travmalar ve yanıklar sıvı-elektrolit dengesinde önemli değişikliklere, hormon ve sitokin şebekesinde yeni düzenlemelere ve vital organların korunmasına yönelik perfüzyon şiftlerine yol açmaktadırlar. İşte bu nedenlerden ötürü, majör travma nedeniyle yoğun bakım koşullarında takip edilen hastalarda her tür değişkenden bağımsız olarak akut pankreatit gelişimi sürpriz yaratmaz. Koroner arter by-pass ve kalp nakli gibi ciddi hipotermi ve ekstrakorporeal dolaşım düzeneklerinin eklendiği kontrollü travmalardan sonra da akut pankreatit olguları görülmektedir. Burada altta yatan mekanizmanın daha çok dokuya özgün perfüzyon değişiklikleriyle bağlantılı olduğu düşünülebilir (23).

2.4.5 İlaçlar

Pratik nedenlerden ötürü genellikle tek bir ilacı pankreatit nedeni olarak belirlemek güç olmaktadır. Pek çok ilacın kullanılmasını takiben hiperamilazemi veya karın ağrısı gelişebilmektedir. Eğer kesildiğinde bu belirtiler ve bulgular geriliyorsa söz konusu ilaçn kuşkuılanılan maddeler listesine alınabilir. Ne yazık ki, bu belirtilerin görüldüğü kişilerde aynı maddelerle deneysel çalışma yapmak etik olmadığından bir madde ile akut pankreatit arasında doğrudan neden-sonuç ilişkisi çoğunlukla kurulmamaktadır. Yine de, aşağıda listelenen maddelerin akut pankreatite ya da benzer sendromlara neden olabilecekleri gösterilmiştir (24; 25).

- Tiazid grubu diüretikler
- Furosemid
- Azatioprin
- Sulfonamidler
- Tetrasiklin
- Östrojen preparatları
- Steroidler
- 5-merkaptoprin
- Metil-dopa

2.4.6 İnfeksiyonlar

Pankreatik asiner hücreleri enfekte ederek akut pankreatit halini indükleyebileceği öne sürülen kabakulak ve coxsakie virusları ve mycoplasma pneumonie gibi ajanların hiçbirisi bu güne kadar bir akut pankreatit olgusundan izole edilememiştir ki, bu durumun Koch postülatları ile çelişki halinde olduğu aşikardır. Bu yöndeki kanaatin, altta yatan hiçbir nedenin gösterilemediği akut pankreatit olgularının yaklaşık %30'unda söz konusu enfektif ajanlara karşı artmış antikor titreleri bulunması ile ilişkili olması kuvvetle muhtemeldir (26). Yine de, bu durumun neden mi, yoksa özgün olmayan bir yanıt biçiminde, sonuç mu olduğu aydınlatılmamış bir konudur.

2.4.7 Hiperlipidemi

Lipaz enziminin pankreatik mikro dolaşıma büyük miktarlarda toksik yağ asidi sokabileceği öne sürülmüştür. Böyle bir halde endotel hasarı, kan hücrelerinin kümeleşmesi ve peşi sıra iskemik değişiklikler görülmesi olasıdır. Tip I ve Tip V hiperlipoproteinemi olgularının sıkça karın ağrısı atakları geçirdiği ve bu tabloların akut pankreatiti taklit ettiği iyi bilinmektedir. Hastalarda bu epizodların çoğunlukla belirgin bir hipertrigliseridemiyle ilişkili olduğu ve serum trigliserit oranlarını azaltmaya yönelik diyet düzenlemeleriyle atak sıklıklarının azaltılabildiği gösterilmiştir (27).

2.4.8 Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatografi (ERKP)

Bugün gelişmiş merkezlerde girişimsel olmayan görüntüleme modalitelerinin (örneğin Manyetik Rezonans Kolanjiyo-Pankreatografi, Dinamik pankreas tomografileri) gündeme gelmesiyle birlikte en azından radyolojik anatominin belirlenmesinde ve tıkaçıcı patolojilerin lokalizasyonunun saptanmasında kullanımı ciddi ölçüde azalmış olsa da, safra yolları ve pankreas kanalının pek çok patolojisinde hala en önemli cerrahi dışı girişimsel yöntem ERKP'dir. En deneyimli merkezlerde bile işlem sonrasında %10 ila 20 oranlarında, genellikle hafif formda pankreatit olguları gözlenmektedir. Bu haliyle pankreatit ERKP'nin doğal bir komplikasyonu olarak algılanır olmuştur (28).

Bu olgularda da pankreatit gelişiminin nedeni pankreatik kanala reflü, obstrüksiyon ve duktal hipertansiyon gibi gözükmemektedir. Yalnızca sfinkterotomi yapılan olgularda pankreatitin bu sıklıkta görülmediği akılda tutulmalıdır.

ERKP'nin özellikle şiddetli pankreatit olgularında tıkayıcı patolojinin bertaraf edilmesi için erken dönemde etkin olarak kullanıldığı ve her ne kadar girişimsel olsa da, cerrahi travmayla asla karşılaştırılamayacak ölçüde minör bir morbidite ve mortalite yükünün olduğu unutulmamalıdır (29).

2.4.9 Diğer Nedenler

Hiperparatiroidizmle gelişen hiperkalsemi hallerinde hem akut hem de kronik pankreatit formlarının ortaya çıkabildiği bilinmektedir ki, bu durumda yukarıda anılan çökme ve kanal obstrüksiyonunun rol oynadığı hemen hemen kesindir.

Helmantik infestasyonlarda özellikle uzakdoğu için etiyolojide önemli bir etken olabilmektedir (*Ascaris lumbricoides*).

PRSS1 adlı katyonik tripsinojen genindeki mutasyonlarla çok sayıdaki ailede herediter pankreatit formlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

Pankreas divisum (Wirsung ve Santorini kanallarının birleşmeme hali) olgularının %20 ila 45'inde pankreatit geliştiği gözlenmiştir. Fakat bu olguların nedenini açıklamaya yönelik sağlam bir hipotez henüz geliştirilememiştir (31).

Ciddi azotemi, çeşitli vaskülit formları ve akrep zehri gibi çok değişik faktörlerin akut pankreatit olgularında açıklayıcı tek etken olabildiği vakalar bildirilmiştir.

2.5 Patogenezi

Deneyisel modellerde pek çok farklı faktörün pankreatiti tetikleyebildiği bilinmektedir. Bu faktörler arasında etanol, obstrüksiyon, hiperkalsemi sayılabilir. Ancak bu faktörlerin hücre hasarını nasıl başlattığı tam olarak bilinmemektedir. Agresif faktörlerin ortak yolağı pankreas asiner hücre içerisinde tripsinojenin erken aktivasyonudur. Az miktarda tripsin aktivasyonu pankreasta yine hücre içerisinde depolanan pankreatik proteaz inhibitörleri tarafından durdurulabilmektedir. Ancak

fazla miktarda tripsinin aktive olması durumunda pankreasta savunma mekanizmaları yetersiz kalır ve diğer sindirim enzimlerinin aktive olması sonucu lokal ve sistemik komplikasyonlar ortaya çıkar (32). Pankreas enzim aktivasyonunu takiben inflamatuvar sitokinler ortaya çıkmaktadır. Ortama salınan serbest radikaller inflamasyonu artırmakta ve pankreas mikrosirkülasyonunda değişiklikler olmaktadır. Artan sitokinler damar geçirgenliğinde artışa, kompleman sisteminin aktivasyonuna ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır (33).

Pankreatit, pankreasta inaktif halde bulunan enzimlerin (zimogen) çeşitli nedenlerle aktivasyonu ile başlayan bir dizi biyokimyasal, immünolojik reaksiyon sonucu oluşur. Olayı başlatan nedenler ve doku harabiyetinden sorumlu faktörler (enzimler, vazoaktif aminler, inflamatuvar hücreler, serbest oksijen radikalleri, prostaglandinler v.b.) klinik tablodan ve komplikasyonlardan sorumludur. Pankreatitin patogenezi tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir, birbirinden çok farklı nedenlerin (alkolizm, safra taşı, hiperlipidemi, hiperkalsemi, safra reflüsü, heredite v.b.) etkili olması patogenezi daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu konuda aşağıdaki teoriler öne sürülmektedir:

2.5.1 Pankreasta Asiner Hücre Hasarı

Akut pankreatitte asiner hücre içerisindeki olayların pankreatitin başlangıcını oluşturduğu düşünülmektedir. Asiner hücre hasarı proteolitik enzimlerin ortaya çıkmasına yol açmakta ve inflamatuvar kaskadı tetiklemektedir.

Akut pankreatitte en erken bulgu tripsinojenin uygunsuz veya otoaktivasyonudur. Tripsinojenin pankreasta erken aktivasyonu ile ilgili olarak iki mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki tripsinojenin otoaktivasyonu diğeri ise Katepsin B gibi diğer pankreastaki proteazlar tarafından aktivasyonudur. Pankreasta hücre içi tripsin inhibitörlerinin miktarının veya fonksiyonunun azalması, lizozomal enzimlerin ve zimojenlerin hücre sitoplazmasına kaçışı, zimojenlerin aktive olmuş proteazlarla birleşmesi, sekrete olmuş aktif zimojenlerin tekrar endositozla hücre içine alınması ileri sürülen diğer patojenik mekanizmalardır (34).

2.5.2 Asiner Hücre Hasarını Takiben İzlenen Değişiklikler

Pankreasın ekzokrin fonksiyonları arasında sindirim enzimlerinin sentezi, depolanması ve salgılanması yer almaktadır. Fizyolojik koşullarda pankreasta inaktif formda depolanan bu enzimler duodenuma ulaştıktan sonra aktif forma dönüşürler. Tripsin proteolitik bir enzim olup pankreasta depolanan diğer enzimleri aktive etme özelliğine sahiptir. Ancak parankim içerisinde sindirim enzimlerinin erken aktivasyonuna karşı pankreasın geliştirdiği bazı savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu mekanizmalardan en önemlisi serin proteaz inhibitörü proteinlerin salgılanmasıdır. Bu moleküller aktive olmuş tripsine bağlanarak enzimi inhibe ederler. Ancak pankreasın serin proteaz inhibitörü sentezleme kapasitesi sınırlıdır ve mevcut aktive enzimlerin %20'sini inaktive etme kapasitesine sahiptir. Aktive olan pankreatik enzimlerin otodijesyonu ikinci bir savunma mekanizmasıdır.

Pankreatit atağı sırasında bu savunma mekanizmaları yetersiz kalır. Aktive olan pankreas enzimleri arasında kimotripsinojen, elastaz, karboksipeptidaz, lipaz ve fosfolipaz yer alır.

Aktive olan kimotripsin, triptofan, tirozin, ve fenilalanin peptid zincirlerini parçalar. Elastaz pankreasta ekstraselüler matriks elemanlarını parçalar ve protein degradasyonu artarak pankreasa yayılır. Karboksipeptidazlar benzer şekilde pankreas dokusuna hasar vermeye devam ederler. Pankreatik lipaz lipid ve trigliseridleri parçalayarak lipid peroksidasyonuna ve mikrosirkulasyonda değişikliklere yol açar. Fosfolipazlar fosfolipidleri parçalar. Bunlar arasında sefalin, sfingofosfolipidler sayılabilir. Sonuçta PAF aktive olur vasküler geçirgenlik artar, pankreasta iskemi gelişir. Pankreastaki aktive olmuş proteolitik enzimler kallikreinkinin sistemini aktive eder. Ortaya çıkan bradikinin kan damarlarında genişlemeye, vasküler geçirgenlikte artışa yol açar ve hipotansiyon izlenir. Pankreas enzimleri pankreası sindirip lokal doku hasarı ve yağ nekrozuna yol açarken aynı zamanda dolaşıma karışırlar, sitokinlerin aktivasyonuna ve akciğer beyin gibi uzak organ hasarına yol açarlar. Pankreatik enzimlerin yaptığı hasar bununla kısıtlı değildir. Kompleman sisteminin ve trombofibrinolitik sistemin aktivasyonu gerçekleşir. Mikrovaskülerizasyon içerisinde trombozlar gelişir (32-34).

2.5.3 Sitokin Kaskadı

Pankreasın nekrozu ve inflamasyonu sırasında pekçok sitokin ortama salınır. İnflamasyon sırasında IL-1, IL-6, TNF-alfa ekspresyonunun pankreasta arttığı gösterilmiştir. Özellikle inflamatuvar hücrelerden IL-1, IL-6, TNF-alfa ve IL-8 salınır. Bu sitokinlerden IL-8 ortama nötrofillerin göçünü hızlandırır. Proinflamatuvar sitokinlerin bir diğer özelliği hücre arası adhezyon moleküllerinin ve damar adhezyon moleküllerinin sekresyonunu arttırmasıdır. Bu sayede inflamasyon daha geniş bir alana yayılır. Nötrofiller tarafından salınan elastaz ve diğer enzimler ortamdaki serbest radikallerin artmasına neden olur, endotel hücrelerinde hasar, ödem ve dolaşımda staz izlenir. Ciddi pankreatitte proinflamatuvar sitokinlerde artış ve antiinflamatuvar sitokinlerde azalma sonucu sitokin dengesindeki değişiklik hastalığın ilerlemesine yol açar (35). Bu nedenle rekombinant IL10 tedavisi veya TNF alfa monoklonal antikorları akut pankreatit tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar verebilir (36; 37).

PAF endotel, makrofaj ve plateletler tarafından sentezlenen hücre zarı lipidlerinin bir parçasıdır. PAF pankreastaki fosfolipaz A2 tarafından aktive edilir; inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, agregasyonu ve serbest radikallerin sentezinden sorumludur. Dokuda iskemiye ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açar. PAF kapiller geçirgenliğini artırarak multiorgan yetmezliğine yol açar. Deneysel pankreatit modellerinde pankreasta, asit sıvısında, akciğer dokusunda PAF seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak PAF antagonisti olan lexipafant akut pankreatit tedavisinde denenmiştir. Lexipafant vasküler geçirgenliği azaltmakta, IL6 ve IL-8 seviyesini baskılamaktadır (38).

2.5.4 Vasküler Geçirgenlikte Artış, Mikrosirkulasyon Bozuklukları

Akut pankreatitin erken fazında pankreas lobullerindeki arteriollerde vazospazm gelişir. Postkapiller venüllerde nötrofiller staza uğrar, vasküler geçirgenlik artar ve sonuç olarak pankreas perfüzyonu oldukça azalır. İskemi, kalsiyum iyonunun ortama salınmasına ve lizozomların membranlarının parçalanmasına yol açar. TNF alfanın vasküler geçirgenliğin artmasında, trombositlerin agregasyonunda NO sentezinin artmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Sonuçta vasküler yapılar genişler ancak pankreasın sirkulasyonu bozulur, damarsal yapılar içinde staz oluşur, hatta intravasküler trombüsler gelişir. Deneysel modellerde pankreas kapillerleri içerisinde

mikroskopik incelemede fibrin birikimi gösterilmiştir. Hücreler arası basınç arttığı için eritrositler ekstrasellüler aralığa göç ederler, dokuda hemoraji, iskemik nekroz, inflamasyon ve ödem görülür. Akut pankreatitte benzer değişikliklerin akciğer alveolleri içerisinde de olduğu gösterilmiştir (39; 40).

2.5.5 İnfeksiyon Ve İkinci Vuruş Hipotezi

Ciddi akut pankreatitte hücresel immünite bozulmaktadır (41). Özellikle CD4 ve CD8 pozitif lenfositlerin azaldığı bildirilmiştir. PAF'ın tetiklediği artan vasküler geçirgenliğin yanı sıra gastrointestinal epitel geçirgenliği bozulmuştur. Barsak mukozasından transloke olan bakteriler periton, lenf nodları ve kan dolaşımına ulaşırlar. Endotoksinler salgılayarak IL-6 ve IL-8 üretimini artırır. IL-8 ile birlikte TNF alfa ve IL-1 artışı pankreas ve diğer vital organlara nötrofil göçünü hızlandırır. Çoğu vakada endojen süperoksid dismutaz aktivitesinin azalması, glutatyon sentezinin azalması, buna karşın serbest radikallerin artması sonucunda hücre içi organeller ve hücre zarı zarar görmektedir (42). Nötrofil elastaz ve arakidonik asit metabolitleri organ hasarını artırmaktadır. Gerçekte plazma nötrofilik elastaz aktivitesi ile pankreatit şiddeti paralellik gösterir. Bu nedenle enfeksiyon ve nötrofil aktivasyonu akut pankreatite ikinci vuruş olarak kabul edilmektedir (43).

Akut pankreatitte en sık izlenen komplikasyonlar arasında ARDS, DIC, enfekte pankreas nekrozu sayılabilir. İnterstisyel akciğer ödemi, diğer adı ile ARDS gelişimi ile ilgili farklı mekanizmalar ileri sürülmektedir. PLA2 (fosfolipaz A2)'nin dolaşım yolu ile akciğere ulaşması ve alveolar hücrelerde hasara yol açması en önemli mekanizmalardan birisidir. Makrofaj fonksiyonlarında bozukluk olması ve alveollerdeki fibrinin uzaklaştırılamaması, ortama nötrofillerin göçü ve nötrofil elastazın doku harabiyeti, PAF'a bağımlı vasküler geçirgenlikte artış ARDS'nin sebepleri arasındadır. DIC pankreatit sırasında periton içerisine aşırı sıvı kaybının ve hipovoleminin sonucu olarak gelişen hiperkoagülasyondan kaynaklanmaktadır (44). İnfekte pankreas nekrozu ve absesi GI traktan transloke olan bakterilerin sonucu gelişebilmektedir.

2.6 Tanı

2.6.1 Klinik

Akut pankreatitte, hastanın ilk ve en önemli şikâyeti epigastriumdan başlayıp sırta doğru yayılan, kuşak tarzında ve çok şiddetli karın ağrısıdır. Ağrı devamlı olup künt ya da batıcı tarzdadır. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle 1-3 gün devam eder ve daha uzun süren ağrı pankreatitin ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu yüzden akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede karın bulguları normal olan hastalarda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bulantı ve kusma olguların % 80'inde vardır. Olguların % 60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş varlığı enfeksiyon olduğu anlamına gelmez fakat yüksek ateş varlığı enfekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni, kolanjit ve septik şok gibi durumlara da bağlı olabilir (45; 46).

Periumbilikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor lekeler, hemorajik pankreatiti gösteren fasiyal tabakalar boyunca subkutan dokuya kan veya kanlı asitin yayılmasıyla oluşan ve nadir rastlanan lezyonlardır. Hipokalsemik tetani nadir rastlanan (%1) ve kötü prognozu gösteren bir bulgudur. Subkutan yağ nekrozuna bağlı eritema nodozum benzeri lezyonlara hastalığın ileri evrelerinde rastlanabilir. İkter vakaların % 30'unda görülür. Akut antral gastrit ve duodenite bağlı minör mukozal kanamalar olguların %20'sinde görülür. Akut pankreatitte erozyonlara bağlı kanamalar dışında nekrozun arteriyollerde yaptığı harabiyete bağlı olarak %6 oranında psödokist veya abse içine sızıntı halinde hafif, splenik ve gastroduodenal arterlerin erozyonu sonucu ağır kanamalar olabilir. Pankreatik kanal içine de kanama olabilir ve endoskopide papilla vateriden kanama gözlenir. Abse veya psödokistin gastrointestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena gelişebilir, ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek şiddette kanamaya neden olur.

İnflamasyonun barsak duvarına geçmesi sonucu barsakta spazm ve ödem gelişebilir. Segmental obstrüksiyon ve intestinal paralizi gelişir, direkt batın grafisinde saptanan duodenal "sentinel loop" ve transvers kolonda "cut-off belirtisi" lokalize paralizi ve spazma bağlıdır. Vakaların %10'unda aşikâr paralitik ileus görülür.

İltihabın duodenum, ince barsak ve kolona invazyon sonucu obstrüksiyon, perforasyon, fistülizasyon olabilir. Dalak inflamasyon veya direkt enfekte materyalin yayılımı yoluyla veya splenik ven trombozu yoluyla etkilenebilir. Dalakta hemoraji, abse, infarktüs oluşabilir. Şiddetli pankreatitte %50 oranında psödokist gelişir ve %30 oranında ele gelen kitle şeklinde kendini gösterir, hastaların %3-7'sinde abse gelişir. Absenin mortalitesi %25 oranında olup, psödokist veya nekrotik alanların enfekte olması sonucu oluştuğu kabul edilir, geç komplikasyon olup 1-4 hafta sonra gelişir. Ateşin yükselmesi, ağrının şiddetlenmesi, batında ele gelen kitle, lökositoz, taşikardi, hipotansiyon varsa abseden şüphe edilerek ultrasonografi (US) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile inceleme yapılmalıdır. Kan kültürü genellikle başarısızdır. BT veya US eşliğinde biyopsi ile abseyi gösterme şansı %90'ın üzerindedir. Yapılan çalışmalarda kültürle üretilen mikroorganizmalar sıklık sırasıyla *E.coli*, *klebsiella*, *pseudomonas*, *enterokok*, *proteus*, *Staphilococcus aureus* ve diğer enterik mikro organizmalardır.

İnflamasyonun diyafragmatik lenfatikler aracılığıyla toraksa geçmesi ve dolaşımdaki toksik maddelerin alveollerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular olguların %20-40'ında görülür. Hafif takipne, dispne olguların %70'inde görülebilir. İlk 2 günde görülen bu olaylar parsiyel oksijen basıncındaki düşmeye bağlıdır. Olguların 1/3'ünde plevral effüzyon, pulmoner infiltrasyonlar ve %20 sinde (ARDS) Akut Respiratuvar Distres Sendromu gelişir. Alveol içine sıvı eksudasyonu, pulmoner kan akımında bozulma sonucu kanın yetersiz oksijenasyonu vardır, ARDS hastalığın şiddeti ile paralel olup kötü prognoz işaretidir. Akut pankreatitte patogeneizde anlatılan mekanizmalara bağlı olarak hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen ölçülerde kardiyovasküler depresyon oluşabilir. Bunun dışında söz konusu mekanizmalardan bağımsız olarak akut miyokard infarktüs (AMİ) örneği gösteren EKG değişiklikleri olabilir ve AMİ ile kanştırılabilir. Fibrilasyon ve flutter şeklinde aritmiler olabilir. Hastaların %80'inde *oligüri*, *proteinüri*, *lökositüri* görülebilir. %20 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum %50 fatal seyirlidir. Renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz nekrotizan pankreatitin fatal komplikasyonlarından (47).

2.6.2 Laboratuvar

En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65’inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95’inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (48; 49; 50).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 3 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl üzeri serum amilaz değeri biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değer daha altı ise alkolik pankreatitte daha sık görülür. Pankreatik inflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarla günlük 5000 IU’nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için karar verdirir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salgınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (48-51).

Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere 2 tip izoenzimi vardır. Pankreatik izoamilazı akut veya kronik pankreatit, pankreasın psödokist veya absesi, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERKP sonrası, koledokolitiazis, duodenum ülser perforasyonu, mezenter arter okluzyonu, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir. Tükrük izoamilazı kabakulak, sialadenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi, intrakraniyal hemoraji, HIV enfeksiyonunda yüksek saptanabilir.

S- tip amilaz 55.000 Da büyüklüğünde makromoleküldür. S-tip amilazın yükseldiği durumlarda molekül büyüklüğü nedeniyle glomerüler filtrasyona geçemeyeceği için serum düzeyi yükselir iken, idrarda düşük kalacaktır. Bunun

yanında serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu klinik tablo yok ise, serum elektroforezi ile enzim tipine bakılabilir. Rutin bakılan laboratuvar yöntemlerinde her iki tip amilaz birlikte ölçülmektedir.

Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ancak ölçümü zaman aldığından, her yerde ölçüm olanağı olmaması ve amilazdan daha geç yükselmesi dezavantajlarıdır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter infarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır (50; 51).

Radioimmünoassay yöntemiyle (immuno reaktif tripsinojen/tripsin) tripsin düzeyinin tayini amilaz düzeyi ile klinik tablo arasında uyumsuzluk olduğunda kullanılabilir bir testtir. Sensitivite ve spesifitesi amilaz ile aynıdır. Rutin kullanımda amilaza göre daha pahalı olmakla beraber ihtiyaç duyulduğunda kullanılabilir. Diğer tanısal testlerden elastaz 1, fosfolipaz A, fosfolipaz A2 tayinlerinin özellikle prognoz tayininde yeri vardır. AST vakaların %50'sinde normalin 5 katına kadar yükselebilir. ALT ve alkalen fosfataz yüksekliği özellikle safra yolları patolojilerinin varlığını düşündürmelidir. Bilirubin düzeyleri hafif ölçüde yükselebilir. Bilirubin 2,5 mg/dl veya daha yüksek bulunursa safra yolu obstrüksiyonu düşünülmelidir.

Methemalbumin özellikle prognoz tayininde önemlidir, hemoglobinin nekroz dokusunda yıkılmasıyla ortaya çıkan hematinin albumine bağlanmasına bağlıdır. Geçici hafif hiperglisemi, başlangıç döneminde aşırı glukagon salınımına bağlı olarak vakaların çoğunda gözlemlenebilir. Hipokalsemi pankreatitin başlangıcından itibaren 2.-3'üncü günde vakaların %30-60'ında görülebilir. İyonize kalsiyum düşüklüğü ise nadirdir. Total kalsiyumun 8,0 mg/dl'nin altına inmesi kötü prognoza işaret eder. Aşikâr hiperlipidemiye bağlı olarak serum süt görünümünde olabilir. Trigliserid düzeyleri 1700-2000 mg/dl bulunabilir. Serum kolesterolü normal veya hafif yüksek bulunabilir. Akut atağın ilk gününden itibaren akut faz proteinlerinde artış saptanır. Bunlardan C reaktif protein düzeyi prognoz tayininde önemli bir testtir. Hastalığın seyri ve şiddetiyle ilgili olarak orta derecede veya ağır hipoproteinemi ve

hipoalbuminemi gelişir. Parsiyel oksijen basıncı (pO₂) düşük bulunabilir. Nadiren respiratuvar alkaloz saptanabilir. Şiddetli akut pankreatitte kan gazları takibi ARDS'nin erken tanınması açısından önemlidir (50; 52).

2.6.3 Görüntüleme

Modern görüntüleme yöntemleri pankreatit tanı ve takibinde önemli katkılar sağlamaktadır. Akut pankreatitte radyolojik incelemeler özellikle tanı, hastalığın yaygınlığı, komplikasyonların ciddiyeti ve prognozun tayininde belirleyici olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel baryumlu kontrast graflerin önemi son yıllarda iyice azalmış ve günümüzde artık terk edilmişlerdir.

A. Direkt grafler:

Direkt batın grafisinde; kronik pankreatit sonucu pankreasta oluşmuş kalsifikasyonlar, retroperitoneal yağ dokusu nekrozu ve inflamasyona bağlı organ konturlarında (psoas kası, böbrek) belirsizleşme, sol böbrek çevresinde radyolusen halka, asite bağlı flu görünüm, pankreasa komşu ince barsak lümenindeki lokal ileusa bağlı "sentinel loop" belirtisi, transvers kolon veya splenik flexurada oluşmuş spazma bağlı distal gaz gölgelerinin görülmemesi ("Cut-off" belirtisi), paralitik ileusa bağlı seviyeli görünüm, mezenter infarktüsü gelişmişse barsak duvarında parmakla basılmış gibi görünüm ("thumb-printing"), perforasyon varsa sağsol subdiafragmatik bölgede serbest hava varlığı, abselere bağlı olarak pankreas lojuna uyan bölgede hava-sıvı seviyeli görünüm, eğer opak ise (%5-10) safra kesesi taşları, arterlerde kalsifikasyon görülebilir.

Akciğer grafisinde; özellikle sol tarafta olmak üzere tek veya iki taraflı plevral effüzyon, her iki diafragmada yükselme, özellikle sol akciğer alt kısmında olmak üzere yumuşak doku infiltrasyonları, bazolateral diskoid atelektaziler, pulmoner ödem bulguları saptanabilir (5; 48; 49; 50).

B. Ultrasonografik bulgular:

Ultrasonografi akut pankreatit tanı ve tedavisinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Ucuz ve nonivazif olması, yatak başında her an yapılabilmesi ve gerekli görüldüğü sıklıkta tekrarlanabilmesi nedeniyle özellikle takip açısından çok yararlıdır. Bu avantajlarına karşın ultrasonografinin akut pankreatit tanısındaki değeri, batındaki

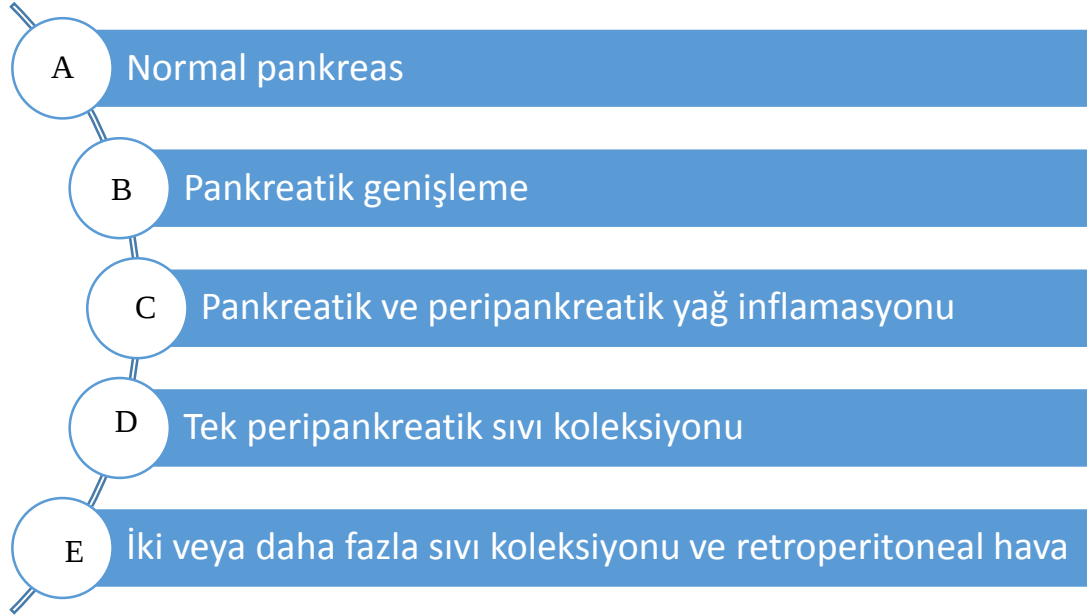
aşırı gaza bağlı olarak sınırlıdır. Vakaların %20-40'ında gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememektedir. Pankreatit olduğu klinik ve laboratuvar ile belirlenen vakaların %10'unda ise organ normal olarak değerlendirilmektedir. Ultrasonografi özellikle pankreatite eşlik eden safra yolları hastalıklarının tanısında çok yardımcı olmaktadır. Ultrasonografinin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85, akut pankreatite eşlik eden safra yolları hastalığı tanısında ise %70 dir. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, peripankreatik sıvılar, koledok patolojileri, bilier taşlar, portal ven sistemi, splenik ven, dalak, Wirsung kanalında genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar, başka hastalıkların ayırıcı tanısına yarayan bulgular saptanabilir. Böbreklerin parankimi, barsak duvarı kalınlığı, perikard ve plevral sıvılar gösterilir (48; 50; 53).

Dokudaki patolojik değişiklikleri değerlendirme amacıyla US temelli doku gerginlik ölçme bir teknolojisi olan acoustic radiation force impulse – virtual touch tissue quantification (ARFI-VTQ) and eSie touch elasticity imaging yeni bir radyolojik görüntüleme yöntemi olup, bu çalışmada kullanılmıştır. Virtual touch görüntüleme kalitatif olarak renk kodlaması ile en yumuşaktan en sertte doğru dokuları kodlamaktadır. ARFI-VTQ tekniği ise kantitatif bir değerlendirme tekniği olup değişik tanısal çalışmalarda kullanılmıştır (54; 55).

C. Bilgisayarlı Tomografi:

Bilgisayarlı tomografi (BT) pankreatit tanısında, prognoz tayininde, komplikasyonların tespitinde en önemli tanı aracı olarak kabul edilmektedir. Özellikle intravenöz (İV) kontrast madde verilerek yapılan BT incelemesinin prognoz tayinindeki yeri tartışılmazdır. BT'de gaz problemi yoktur ve akut pankreatite ait patolojilerin %90-95'i gösterilebilir. Psödokist ve abse gibi komplikasyonların gösterilmesinde BT daha üstündür. BT'nin akut pankreatitte diğer önemli bir yeri ve üstünlüğü BT eşliğinde biopsi ile abse ve enfeksiyonun saptanmasıdır. İV kontrast madde verilerek yapılan BT incelemesi ile nekroz, hemoraji ve vasküler yapılar gösterilebilmektedir. Dinamik kontrast BT (Anjio-BT) akut pankreatit tanısı ve nekrozu göstermede en etkili yöntemdir. Bu yolla akut pankreatit prognoz tayininde %90'lara ulaşan hassasiyet saptanmıştır. BT'nin safra yolları patolojisini göstermede

US' ye üstünlüğü yoktur. BT nin prognoz ile ilişkisi Baltazar skorlama sistemi ve BTŞİ = "BT ile şiddeti belirleme indeksi" ile değerlendirilir(Şekil 2-Tablo 1) (5; 53; 55; 56).



Şekil 2: Balthazar BT skorlama sistemi (56)

Tablo 1: BT ile şiddeti belirleme indeksi (BTŞİ): (56)

BT evresi	Puan	Nekroz	Puan	BTŞİ
A	0			
B	1	yok	0	1
C	2	%<30	2	4
D	3	%30-50	4	7
E	4	%>50	6	10

BTŞİ = 0-3 (Morbidity %8 ve mortality %3)

BTŞİ = 7-10 (Morbidity %92 ve mortality %17)

D. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Günümüzde MRG (Manyetik rezonans görüntüleme)'nin akut pankreatitteki yeri kısıtlı olup, BT hali hazırda seçkinliğini korumaktadır. Ancak sınırlı endikasyonlarla MRG'ye başvurulabilir. Akut pankreatit tanısında; iyotlu kontrast maddeler hastaya kontrendike ise, böbrek fonksiyonları bozuk ise, BT bulguları ile kuşklar var ise, sıvı koleksiyonlarının varlığı ve yaygınlığı değerlendirilecekse, drenaj öncesi sıvı koleksiyonlarının içeriği önemli ise MRG'ye başvurulabilir (53).

E. Manyetik Rezonans Kolanjio-Pankretografi (MRKP):

Safra yolu patolojilerini görüntülemek için kullanılan bu yöntem, non-invazif olması (ERKP invaziv), kontrast madde kullanılmaması, iyonizan radyasyon olmaması, pilor stenozu, Billroth 2 operasyonu geçirmiş olgularda olduğu gibi ERKP'nin sıkıntılı olduğu hastalarda kullanılabilmesi ve pankreas kanalıyla bağlantısız psödokistleri gösterebilmesi açısından ERKP'ye göre (57).

F. Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi (ERKP):

İdiopatik pankreatit olduğu sanılan vakaların %40-50'sinde ERKP ile bilier, pankreatik kanal, oddi ve papilla vateri patolojilerinin saptanabilmesi akut pankreatit tanısında ERKP'nin önemini ve değerini artırmıştır. ERKP ile patoloji gösterildikten sonra sfinkterotomi, pankreatik kanal dilatasyonu, endoprotez veya stent konulması, taş ekstraksiyonu gibi terapötik girişimlerle cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi gerçekleştirilebilir. Koledok distal ucunda sıkışan taşlar, oddi darlıkları, koledokosel, pankreas divisum, pankreatik kanal striktürleri, ampuller tümörler, safra yolları taşları, oddi disfonksiyonu gibi patolojiler ERKP ile saptanabilir ve müdahale edilebilir, bu da önemli bir avantaj oluşturur (58).

2.7 Prognoz Belirteçleri

Akut pankreatitte hastalığın şiddetinin ve klinik gidişin olası en erken dönemde saptanması büyük önem taşımaktadır. AP heterojen klinik seyir gösterir, hastaların %70-80'i hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir tablo gösterirken %20-30'luk bölümünde ağır ve fatal seyirli tablo görülür. Bu ikinci gruba giren hastaların erken tanı konularak zamanında tıbbi ve/veya cerrahi müdahalede bulunulması mortaliteyi azaltabilir. Bu nedenle çeşitli araştırma gruplarınca hastalığın şiddet ve prognozunu tayin etmeye yönelik kriter ve skorlama yöntemleri geliştirilmiştir.

Bunlardan en çok bilinen ve sık kullanılanı Ranson Kriterleri 'dir (**Tablo 2**). Bu sisteme göre en az 3 kriterle uyumlu olan hastalar yoğun bakım ünitesine alınarak izlenmelidir. Ranson kriterine göre skor sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği düşünülmelidir (Mortalite, skor sayısı arttıkça artar. Skor sayısı 3'ten az olanlarda mortalite %1 civarındadır) (59).

Tablo 2: Ranson prognoz kriterleri (59)

İlk başvuru anında:	A:Orijinal	B:Safra taşı ety.
1-Yaş (yıl)	> 55	> 70
2- Kanda Beyaz Küre /mm ³	> 16.000	>18.000
3- Kan şekeri (mg/dL)	> 180	> 220
4- LDH (IU/ml)	> 350	> 400
5- AST (IU/ml)	> 120	> 250
İlk 48 saat içinde		
6- Hematokritte düşme	> % 10	% 10
7- Serum Kalsiyum (mg/dL)	< 8	< 8
8- Kan üresinde yükselme (mg/dL)	> 5	> 5
9- Baz eksiği (mEq/L)	> 4	> 5
10- Sıvı kaybı (ml)	> 6.000	> 6.000
11- Arterial pO2 (mmHg)	< 60	< 60

A: Orijinal tanımlanan kriterler. B: Daha sonra modifiye edilerek safra taşı pankreatitine uygulanan kriterlerdir. Toplam Skor:3-5, Mortalite: %10 -%20. Toplam skor: > 6 ise mortalite %50 den fazladır.

Bu sistem hastalığın şiddetini değerlendirmede bir ölçüde başarılı olsada yine de bazı dezavantajları ve yetersizlikleri vardır; değerlendirmenin yapılabilmesi için 48 saat gibi bir süreyi öngörmesi, bu sistemle akut ödematöz interstiyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yapılamaması ve sensitivitenin düşük olması sayılabilir. Bu nedenle birçok araştırmacı tarafından yeni sistemler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları Modifiye glasgow (**Tablo 3**), BANK (**Tablo 4**), Glasgow (**Tablo 5**) ve Agarwal (**Tablo 6**) kriterleridir. Bu kriterlerin Ranson'a göre sensitivite ve spesivite üzerine üstünlüğü yoktur ve bu kriterlerdede 48 saat içindeki değişkenler söz konusudur. Bu üç prognostik kriter aşağıda tablo halinde sunulmuştur.

Tablo 3: Modifiye Glasgow (Imrie) kriterleri (60)

İLK 48 SAAT İÇİNDE	
Arteriyel PO2	<8 kPa
Serum albümin	<3,2 g/dl
Serum kalsiyum	<2 mmol/l
Lökosit	>15 x 10 ⁹ /l
AST	>200 U/l
LDH	>600 IU/l
Kan glukoz	>10 mmol/l (DM yokluğunda)
Plazma üre	16 mmol/l
≥3 kriter şiddetli atağı gösterir.	

Tablo 4: BANK prognostik kriterleri (61)

BANK	
Sistem	Bulgu
Kalp-Damar	Şok, nabız > 130 vuru/dk, aritmi, EKG değişimi
Akciğer	Dispne, raller, pO ₂ < 60 mmHg, ARDS
Böbrek	İdrar çıkışı < 50 ml/saat, BUN ve/veya serum kreatininde artış
Metabolik	Düşük serum kalsiyum, albumin ve pH
Hematolojik	Hematokrit düşmesi, DIC
Nörolojik	İrritabilite, konfuzyon, lokalize bulgular
Batın	İleus veya sıvı birikimi
≥ 1 sistemin etkilenmesi %56 mortalite taşıyan ağır hastalık	

Tablo 5: Glasgow prognostik kriterleri (62)

GLASGOW	
Lökosit	> 15000/ml
Kan glukoz	Diabet olmaksızın > 180 mg/dl
Kan üre azotu	Sıvı desteğine cevapsız, > 45 mg/dl
pO₂	< 8 mg/dl
Serum Ca	Düşük serum kalsiyum, albumin ve pH
Serum albumin	< 3,2 g/dl
LDH	> 600 IU/L
Yaş	> 55
İlk 48 saat içinde ≥ 3 kriter ağır pankreatite işaret eder.	

Tablo 6: Agarwal prognostik kriterleri (63)

AGARWAL	
Kardiyak Kan basıncı	< 90 mmHg veya nabız > 130/dk
Pulmoner	pO ₂ < 60 mmHg
Böbrek İdrar çıkışı	< 50 ml/saat
Metabolik	Ca < 8 mg/dl veya albumin < 3,2 g/dl
≥ 2 belirti varsa yüksek mortalite lehine	

Bir diğer prognostik belirteç APACHE II sistemi 12 fizyolojik ölçümün, yaş ve daha önceki sağlık durumuna göre değerlendirilip esasını göz önüne alır (**Tablo 7**).

Tablo 7: Toplam akut fizyolojik skor (AFS); 12 ayrı değişkenin skorlarının toplamıdır.

Fizyolojik Değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal derece(°C)	≥41	39-40.9		38.5-39.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Kan basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	06-9		≤5
Oksijenlenme (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200				≤
Arter pH'ı	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Na (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum K (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.34	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinini (mg/100ml)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hemotokrit (%)	≥60		50-59.9	50-59.9	30-45.9		20-29.9		<20
Beyaz küre (x10 ³ mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9	<1	
Glasgow koma skoru = 15-güncel skor									

APACHE II skoru; AFS, kronik sağlık puanı ve yaş puanları (yaş <44 sıfır, 45-54 iki puan, 55-64 üç puan, 65-74 beş puan ve >75 6 puan) toplanarak verilmektedir. Kronik sağlık puan hastanın yandaş ya da bağışıklık bozukluğu varsa verilmektedir: örneğin cerrahi dışı ve acil hastalar için beş puan, ve elektif post operatif hastalar 2 puan. Organ yetmezliği ya da bağışıklık yetmezliğinin hastaneye başvurdan önce bulunması gerekmektedir. Total skor 7 den düşük ise hafif pankreatit; 7 den büyük ise ciddi pankreatit atağı varlığı düşünülmelidir (64).

APACHE II sisteminin doğruluğunu sınamak amacıyla yapılan çalışmalarda, başlangıçta bu sistemin şiddetli vakaların 2/3'ünü saptayabildiğini göstermiştir. İlk 48 saat gözönüne alındığında Ranson kriter sistemi ile benzer sonuçlar verilmiştir. Bu sistemin avantajları şunlardır;

1. Akut pankreatit şiddetinin hastalığın ilk saatlerinde objektif olarak değerlendirilmesini ve yoğun bakım gerektiren hastaların saptanmasını sağlar.
2. 24 saat boyunca yapılabilecek laboratuvar testlerini kullanır. Bu şekilde her an değerlendirme yapılabilir.
3. Sistemik hastalık seyrini sürekli olarak değerlendirme imkanını sağlar. Bu şekilde tedaviye cevap da değerlendirilebilir.
4. Bütün ciddi hastalıklarda kullanılabilecek üniversal bir sistemdir.

Sistemin dezavantajları ise şunlardır;

1. Karmaşık bir sistemdir, bilgisayar gerekli olabilir.
2. Hastalığın şiddetini belirleyen kesin bir skor yoktur. 5-12 puan arası gibi geniş aralıklı bir değerlendirme genişliği vardır.
3. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkışındaki gecikmeden ve uygulanan düzeltici tedavilerden etkilenir.
4. İleri yaşa verilen puan fazladır (64; 65).

Periton lavajı ile elde edilen sıvının hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında fikir verebileceği gösterilmiştir. Periton sıvısına ait şu özelliklerden bir veya bir kaç pankreatitin şiddetli olduğunu gösterir:

1. 10 ml'den fazla sıvı aspire edilmesi,
2. Sıvının koyu renkli olması (koyu mor),
3. Sıvının soluk saman rengi olması.

Bu sistemin doğruluğunu araştıran bir çalışmada hastalık şiddetini %53 oranında doğru tahmin ettiği saptanmıştır (66).

Bazı biokimyasal parametrelerin de prognozu göstermede önemli ve değerli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu parametreler **Tablo 8**'de gösterilmiştir. Bunlardan üzerinde en çok durulan PMN elastaz ve C-reaktif proteindir. Bunların her

ikisinin de eşit değerde olduğu kabul edilmektedir. C reaktif protein birçok merkezde pankreatitte prognoz için değerli bir kriter olarak kabul edilmekte ve rutin tetkikler arasında yer verilip yaygın olarak kullanılmaktadır (67).

Tablo 8: Akut pankreatitte biyokimyasal prognostik parametreler (67)

- Methemalbumin
- Ribonükleaz
- Kompleman proteinleri
- Hemorajik peritoneal sıvı
- Fosfolipaz A2 katalitik aktivitesi
- Alfa 2 makroglobulin
- C reaktif protein
- PMN elastaz
- Tripsinojen aktive edici peptid
- Fosfolipaz A aktive edici peptid
- Antiproteaz / proteaz oranı
- Ekstraselüler matrix bileşenleri

Hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede diğer önemli tanı aracı BT'dir. Özellikle İV kontrast madde verilerek yapılan BT'de nekroz alanları gösterilebilmektedir. Enfeksiyonun erken saptanması da akut pankreatit prognozu açısından çok önemlidir. Bu konu ile ilgili bilgiler ve skarlama sistemi “tanı “ bölümünde ayrıntısı ile verilmiştir. BT eşliğinde yapılan iğne aspirasyon biyopsisi ile enfeksiyon tanısı %90-95 oranında doğru olarak konulmakta ve enfeksiyon etkeni üretilebilmektedir.

2.8 Komplikasyonlar

2.8.1 Lokal komplikasyonlar

Pankreatik nekroz: Nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır. Ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler (68; 69; 70).

Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı karın tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz ise kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C reaktif protein, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileride nekroz tanısında kullanılabilir (50; 69; 71; 72).

Makroskopik olarak fokal veya diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren kapsar ve genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril abse gibi yanlış tanılara yol açabilir (48; 50; 68).

Pankreatik enfeksiyon olguların birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu ile olmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve baskılanmış immün sistem olarak gösterilmektedir. Ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozularak iskemiye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olur. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir (48; 68; 69; 70; 73).

Pankreatik abse: Genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik şikayetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis bulguları az olmakla beraber klinik olarak septik görünürler. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması abseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik abse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (48; 49; 50; 68; 69; 70).

Bilgisayarlı tomografi sıvı koleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamayabilir. İnfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması enfeksiyonu destekler, ancak sıvı aspirasyonu ve bunun gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya BT bulgusu olarak abseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık % 20 oranındadır (50; 53).

Psödokist: Akut pankreatit olgularında %6 oranında görülürler. Psödokist oluşumu şikayetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülden yoksun sıvı koleksiyonları akut sıvı koleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta oluşur (48; 49; 50; 68; 69; 70).

Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, vena kavaya bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Laboratuvarında ise inatçı bir amilaz yüksekliği görülür (48; 49; 50).

Psödokist olgularında tanı için, radyolojik olarak ultrasonografi ve BT kullanılır. Ameliyat öncesi dönemde psödokist hakkında anatomik bilgi edinebilmek amacı ile rutin olmamakla birlikte ERKP yapılabilir (50; 53).

Psödokistlerin %40'a yakın önemli bir kısmı spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'nin altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi

endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık periyotlarla US ile takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi gerektirir. Akut pankreatit sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir (48; 49; 50; 68; 74).

Psödokistlerde genellikle tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir. Ancak cerrahi teknik olarak internal drenaj uygun değil ise eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokist, mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir (48; 49; 50; 74).

2.8.2 Sistemik komplikasyonlar

Akut pankreatit olgularında ARDS ile seyreden solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, miyokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı-elektrolit imbalansıdır. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır.

Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği sanılmaktadır.

Multiorgan yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucu gelişir. Kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca inflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz A2, tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), IL-1, IL-6, IL-8 ve PAF gibi inflamatuvar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişim gerekebilir. Akut pankreatit olgularında görülen mortalite sistemik organ yetmezlikleri ile

ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir. Nekrotizan pankreatitli olgularda solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik ve elementer komplikasyonlarda görülebilir. Bazı olgularda sekonder kalıcı diyabet gelişebilir (48; 49; 50; 68; 69).

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılabilir. Bu durumdada retroperitoneal ya da intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intraabdominal kanama çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa bunun en sık nedeni splenik ven trombozudur. Böyle durumlarda splenik ven mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir. Klasik olarak total kalsiyum 8 mg/dl altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesi yükselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzelmeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan ya da transdiafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden yarar görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorunda çözülmez. Akut pankreatitlerde görülebilen komplikasyonlar aşağıda sunulmuştur (**Tablo 9**)

Tablo 9: Akut pankreatitin komplikasyonları (75)

Solunum Sistemi:

- Erken hipoksemi
- Plevral effüzyon
- Atelektazi
- Pulmoner infiltrasyon
- ARDS
- Mediastinal abse

Kalp Damar Sistemi:

- Hipotansiyon
- Perikardial sıvı
- EKG’de ST-T değişiklikleri

Böbrek:

- Akut tübüler nekroz
- Oligüri
- Renal arter veya ven trombozu

Hematolojik:

- DIC
- Trombositoz
- Hiperfibrinojenemi

Nörolojik:

- Yağ embolisi
- Psikoz
- Ensefalopati

Endokrin:

- Hipokalsemi
- Hipertrigliseridemi
- Hiperglisemi

Göz:

- Purtscher retinopatisi (ani görme kaybı)

Dermatolojik:

- Subkutan yağ nekrozu

Gastrointestinal ve Karaciğer:

(Bazıları LOKAL komplikasyon olarak isimlendirilebilir)

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Obstrüktif sarılık
- Erozive gastrit
- Paralitik ileus
- Duodenal obstrüksiyon
- Pankreatik
 - Psödokist
 - Flegmon
 - Abse
 - Asit
- Barsak infarktı
- Masif karın içi karama
- Perforasyon
 - Mide-duodenum
 - İnce –kalın barsak
- Splenik ven trombozu, portal hipertansiyon

2.9 Tedavi

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellikle nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyreder. Hastalar ilk 24-48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Akut pankreatit tedavisinde tedavinin esası medikaldır ve intravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin düzenlenmesine ve pankreasın sekretuar fonksiyonlarının inhibisyonuna dayanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında nazogastrik sonda birçok hastaya takılmalıdır. Gastrointestinal motilite düzelene kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içerisinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başlandığında hastalar tarafından tolere edilir. Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik inflamatuvar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir. Erken resüsitasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok tablosu nedeniyle pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Çoğunlukla hipokalemi hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmakla birlikte hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gerekir. Hastaların % 30'unda arteriyel hipoksi görülür ve oksijen desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur (48; 49; 50).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunurken bazıları da bunun enfeksiyon riskini artıracağını ifade ederler. Nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyonda antibiyotik kullanımı

önerilmektedir (49, 51). Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, somatostatin, antikolinerjikler, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, proteolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır (50). Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir. Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (48; 49; 50).

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirubin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalen fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24-36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERKP ve sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise erken ERKP önerilmektedir (48; 49; 50). Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde inflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riskiyle kolesistektomi yapılması önerilmektedir (50).

Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise, kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiyografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise kolesistostomi veya T-tüp uygulanabilir (50).

Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir. Nekrotizan pankreatit olgularında nekrozun enfeksiyonu veya abseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz varlığında medikal tedavi yapılır. Enfeksiyon varlığı BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir (48; 49; 50).

2.10 Elastografi

Mekanik stresin nasıl uygulandığına ve oluşan deformasyonun nasıl ölçüldüğüne bağlı olarak çeşitli elastisite modül türleri tanımlanmıştır. Young modülü, Shear modülü ve The Bulk modülü bunlardan en önemli olanlarıdır;

Young modülü: Belli bir eksene sahip bir nesneye, karşı yönü boyunca belli bir ekseninde kuvvet uygulandığında oluşan deformasyon eğilimini tanımlar.

Shear modülü: Mekanik stres, paralel düzlemlerde birbirine zıt yerleştirilen kuvvetlerden elde edildiğinde, bir nesnenin şeklini değiştirme ve hacmini koruma eğilimini tanımlar.

The Bulk modülü (Hacim modülü): Hacimsel elastikiyeti veya bir nesne tüm yönlerde doğru mekanik stres ile destekleniyorsa o nesnenin tüm yönlerde doğru olan deformasyon eğilimini tanımlar. Başka bir deyişle birim hacim başına düşen kuvvet ve volümsel deformasyon arasındaki oran olarak da açıklanmaktadır. The Bulk modülünün tersi sıkıştırılabilirliktir ve aynı zamanda Young modülünün üç boyutlu uzantısı olarak kabul edilebilir.

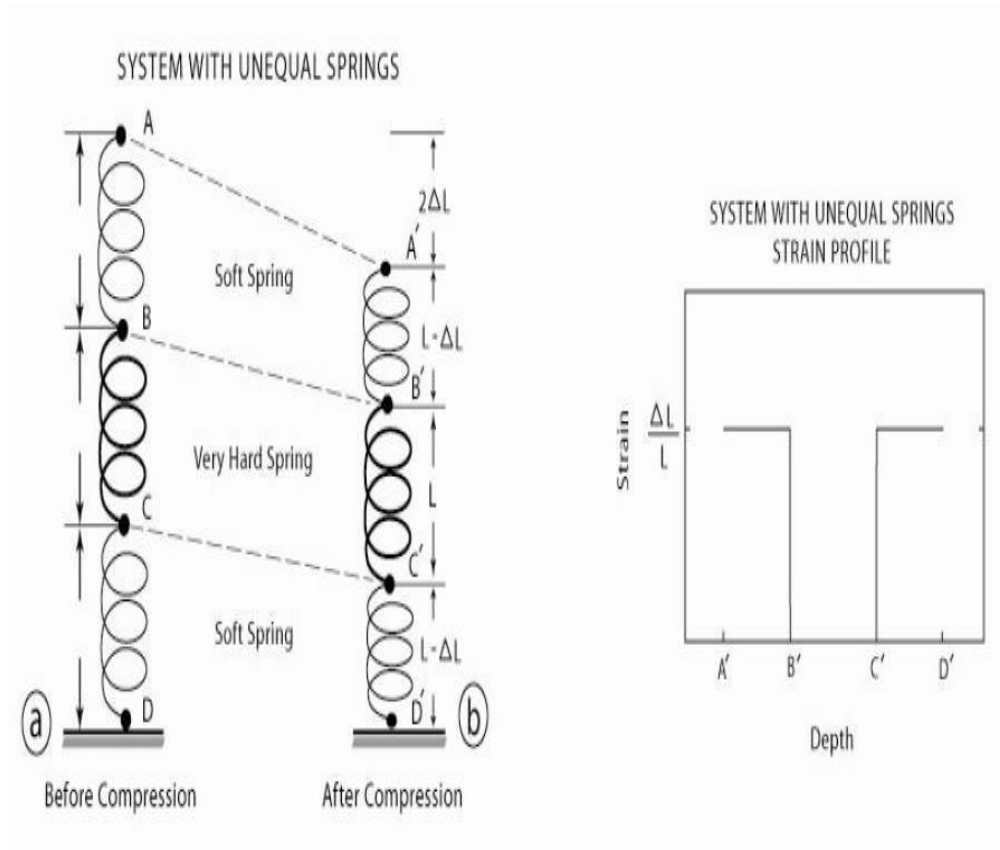
Bu modüller temel alınarak dokuların non-invaziv olarak değerlendirilmesine yönelik teknolojiler gelişmeye devam etmektedir. Dokuların değerlendirilmesinde geliştirilen teknolojiler ışığında, zamanla kalitatif (nitel) ve kantitatif (nicel) metodlar ortaya çıkmıştır. Bir nesnedeki ortalama elastisitenin kalitatif ve kantitatif açıklaması iki yolla yapılabilir;

- Statik veya dinamik deformasyondan kaynaklanan göreceli yer değiştirmenin değerlendirilmesi yoluyla
- Shear (kayma) dalgalarının yayılma hızının ölçümü ve elastisite modülünün dolaylı belirlenmesi yoluyla

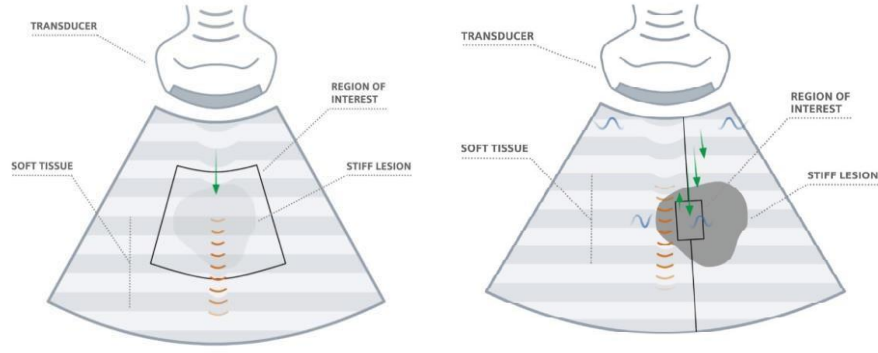
İlk kategorideki metodlar, kalitatif tekniklerin uygulanmasına ve deformasyon oranını tahmin etme prensibine dayanır ve doku sertliğini dolaylı olarak tanımlar (76; 77) .

Doku elastikiyetinin nicel değeriendirilmesi shear dalgalarının yayılma hızının ölçümü ile yapılabilir ve elastisite modülünün basit bir hesapla belirleme hesabına dayanır.

Bu iki varsayımdan hareketle, kalitatif elastografi (*Strain Elastografi*) ve kantitatif elastografi (*Shear-Wave Elastografi*) yöntemleri geliştirilmiştir. Her iki yöntemde de ultrason probunun ilgilenilen bölgeye yerleştirilmesiyle veriler elde edilir. *Young modülü* baz alınarak strain elastografi, *Shear modülü* baz alınarak da *shear wave elastografi* yöntemi geliştirilmiştir. *The Bulk modülü* (*Hacim modülü*) ise *Young modülü* ile benzerlik göstermekle birlikte daha çok sıvılar için kullanılan bir modalitedir (77; 78) .

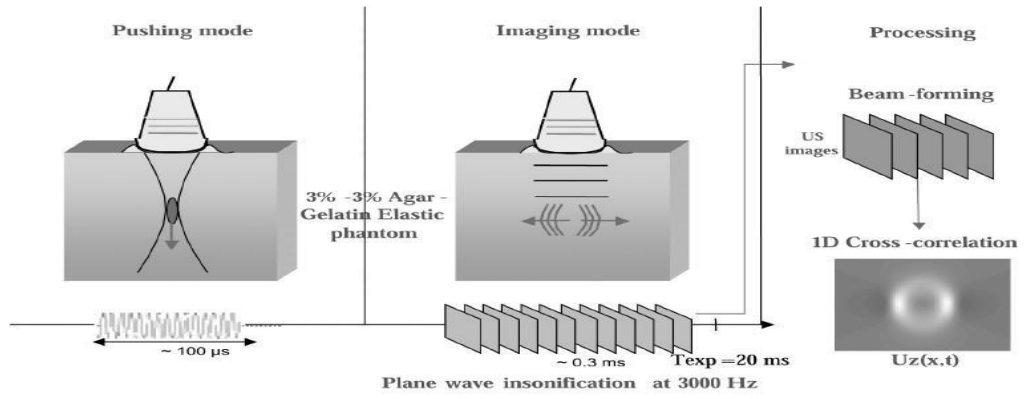


Şekil 3: Real Time Strain Elastografi yönteminde dokuda strain (gerginlik) oluşumu ve oransal ölçümü



Şekil 4: Real Time Shear-Wave Elastografi yönteminin uygulaması

İnceleme bölgesinde mavi renk ile gösterilen shear-wave (kayma dalgası) oluşturmak için, turuncu renk ile gösterilen akustik itme darbesi kullanılır.



Şekil 5: Görüntüleme için gerekli shear-wave' in (kayan dalgalar) yayılımı ve dalga hızı ölçmede gerekli aşamalar

Yukarıda bahsedilenler haricinde transient elastografi adında bir modalite de mevcuttur. Bu yöntem Shear-Wave Elastografi tekniğinin bir tipi olup, kantitatif (nicel) değerler vermektedir. Karaciğer dokusunun elastisitesini göstermek için geliştirilmiştir. Bir diğer ismi de Fibroscan olan bu yöntem, karaciğer kalınlığını ölçme temelinde çalışmaktadır. Temel hipotez ise karaciğerde gelişen fibrozisin kalınlığı arttırdığıdır. Teknolojik gelişmelere bağlı olarak uygulayıcılar arasındaki sonuç farklılığı oldukça azaltılmıştır. Yaklaşık 6-6,5 cm derinliğe kadar ölçüm yapabildiğinden obez ve asidi olan olgularda kullanımı sınırlıdır. Fibrozis ve steatoz ayrımı yapamaması da bir diğer dezavantajdır (79; 80).

Bir maddenin elastisitesi, o maddenin bir kuvvet veya strese maruz kaldıktan sonra, o maddenin orjinal şekil ve boyutunu geri alma eğilimi olarak tanımlanır (81). Elastografi, bir dokuya belli bir süre bası uygulandığında doku içerisindeki oluşan gerilimin (strain) yer değiştirmesi prensibine dayanmaktadır (81; 82). Küçük deformasyonlarda birçok madde lineer elastisite gösterir. Daha farklı bir ifadeyle söylemek gerekirse birim alan başına uygulanan kuvvet (stres) ile oluşan görece deformasyon arasında doğrusal bağımlılık vardır. Bu bağımlılık Hooke yasası olarak da bilinir. Elastisitenin tamamlayıcı bir kavramı olan sertlik ise deformasyona karşı elastik maddede oluşan direncin ölçüsüdür (83).

Günümüzde akut pankreatit tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde gold standart yöntem kontrastlı CT'dir. CT gold standart olmasına rağmen hastalığın ilk dönemlerinde veya akut pankreatitin hafif seyreden durumlarında negatif sonuç verebilir. Tanı ile birlikte tedaviye de başlanacağından, erken tanı büyük önem taşımaktadır. Bu yüzden erken dönemde akut pankreatit tanısı koymak için radyolojik olarak yeni tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Dokudaki patolojik değişiklikleri değerlendirme amacıyla US temelli doku gerginlik ölçme bir teknolojisi olan acoustic radiation force impulse – virtual touch tissue quantification (ARFI-VTQ) and eSie touch elasticity imaging yeni bir radyolojik görüntüleme yöntemi olup, bu çalışmada kullanılmıştır. Virtual touch görüntüleme kalitatif olarak renk kodlaması ile en yumuşaktan en sertte doğru dokuları kodlamaktadır. ARFI-VTQ tekniği ise kantitatif bir değerlendirme tekniği olup değişik tanısal çalışmalarda kullanılmıştır (54; 55). Ancak ARFI-VTQ nin pankreas gibi derin yerleşimli organlarla ilgili çalışmalar sınırlıdır (84; 85; 86). Pankreatitin enflamasyon hastalıkları ile ilgili çalışma yapılmış ancak ilk başvuru esnasında akut pankreatitin tanısının değerlendirilmesi amacıyla ultrason ve BT ile karşılaştırma yapılmamıştır.

Mekanik stresin nasıl uygulandığına ve oluşan deformasyonun nasıl ölçüldüğüne bağlı olarak çeşitli elastisite modül türleri tanımlanmıştır. Young modülü, Shear modülü ve The Bulk modülü bunlardan en önemli olanlarıdır;

US ve elastografi cihazı olarak S 2000 ACUSON (Siemens, California, US), ve 1-4 MHz konveks probe kullanıldı. ARFI elastografide virtual touch görüntüleme

ve virtual touch tissue quantification uygulamaları bulunur. Virtual touch doku görüntülemesinde ilk olarak, ilgili bölgeden B mode sonografik referans görüntü elde edilir. İkinci olarak kısa (yaklaşık 100 microseconds) akustik push puls dokudan geçirilir.

Virtual touch quantification konvansiyonel ultrason görüntüsünde ROI yerleştirilerek ilgili yerden ölçüm yapılır. Seçilen lokalizasyondan multiple ölçümler yapılır ve kantitatif sayısal değerler elde edilir. Bu sayısal değerler üzerinde ROI nin bulunduğu dokunun sertliği ile ilişkilidir (87).

eSie touch elasticity görüntüleme hafif bir kompresyon kullanır. Bu teknik kullanılarak tüm hastalar için yüksek rezolüsyonda göreceli doku sertliğini ölçen elastogramlar elde edilir. Bu elastogramda doku sertliği renk ile tesbit edilir [32]. İki tip görüntü (gri skala ve renkli skala) kullanılır. Gri skala görüntülemesinde dokunun sertliğine göre beyazdan siyaha doğru doku sertliğini tesbit eder. Renk skalasında dokunun elastikiyetine göre renk kodlaması kırmızıdan, sarı yeşil, mavi ve koyu mor renge göre değişmektedir. Uygun bir okuma için renk aralıkları 1 den 6 ya skorlandırıldı. Gri skala görüntülerde skor 1 beyaz görüntü ve skor 6 koyu siyah görüntüyü göstermektedir. Renkli kodlamada kırmızı skor 1 iken koyu mor skor 6'yı temsil etmektedir.

3 MATERİYAL METOD

3.1 Hasta grubu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında akut pankreatit tanısı konulan hastalar alındı. Pankreatit tanısı kesin olmayan, tanı konulduktan sonra kliniğimizde takip edilmeyip kendi isteğiyle taburcu olan, pankreatit tanısı konulduğu halde elastografiye girmek istemeyen, ilk tanı sırasında radyoloji ünitesine elastografi yapılması için gidemeyecek kadar genel durumu bozuk olan, kronik pankreatitin akut alevlenmesi tanısı alan veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen vakalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Pankreatit tanısının konulması

Anamnez ve klinik bulguları akut pankreatitle uyumlu olup, serum amilaz değeri normalin üç katından fazla artan ve ultrasonografide pankreatitle uyumlu olabilecek patoloji saptanmasıyla akut pankreatit tanısı konuldu. Hastanın ilk ultrasonografisinde pankreatit bulgularıyla beraber safra kesesinde taş ve/veya çamur saptanan ve/veya dış safra yollarında taş saptanan veya hastanın ilk müracaatı sırasında pankreatitle beraber akut kolanjit bulguları olan hastalar akut biliyer pankreatit olarak kabul edildi. Hikayesinde hipertrigliseridemi hikayesi olup, hastanın yatışı sırasında serum trigliserit düzeyi 700 mg/dl'den fazla olanlar hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit olarak kabul edildi. Alkol kullanımı sonrası pankreatit gelişen vakalar alkole bağlı akut pankreatit tanısı aldı. Pankreatit yapabilecek bilinen sebebi olmadığı halde ilaç kullanımı sonrası pankreatit gelişen vakalar ilaca bağlı akut pankreatit tanısı aldı. Yapılan tüm incelemelere rağmen bilinen akut pankreatit sebebi saptanmayan vakalar idiopatik akut pankreatit tanısı aldı.

3.3 Hastaların takibi

Hastaların ayrıntılı anemnezi alınıp, fizik muayenesi yapıldıktan sonra Gastroenteroloji yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastaların genel durumu düzelip, karın ağrısı, bulantı, kusma, karında distansiyon şikâyetleri geçip, ağızdan beslenmeye başladıktan sonra normal klinikte takip edildi. Hastalar yoğun bakımda olduğu süre içinde hastaların ilk şikâyetlerinin klinik seyri, yeni şikâyet gelişip gelişmediği takip edildi. Sürekli olarak ateş, kan basıncı, nabız, parmaktan oksijen saturasyonu, kardiyak ritm monitorizasyonu, aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı, fizik muayene bulgularında

meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Hastaların ilk yoğun bakıma alınması sırasında rutin tam kan, biyokimya tetkikleri ile beraber serum troponin düzeyleri, 12 derivasyonlu EKG, akciğer ve ayakta direkt batın grafisi, abdomen ultrasonografisi tetkikleri yapıldı. Belirgin kardiyak patoloji düşünölen vakalarda hasta başı veya kardiyoloji servisinde EKO grafi yapıldı. Hastaların takibi sırasında pankreatite bağlı komplikasyon geliştiği düşünölen vakalarda kontrastlı dinamik abdomen tomografisi çekilerek pankreatik nekroz ve pankreatitin diğer komplikasyonlarının varlığı araştırıldı. Bunun dışındaki vakalara tomografi çekilmedi.

3.4 Verilerin toplanması

Tüm hastalar için standart takip formu oluşturuldu. Bu formlara hastaların yaşı, cinsiyeti, şikayetlerinin ilk başladığı zamanı, hastaneye yatışa kadar geçen süre, hastanın hastaneye yattığı gün sayısı, hastanın ilk fizik muayene bulguları, hastanın takibi sırasında gelişen komplikasyonlar, aldığı tedavi, hastanın takibi sırasında kaydedilen en düşük ve en yüksek kan basıncı, nabız ve ateş değerleri; en yüksek karaciğer enzimleri, total bilirubin, üre, kreatinin, troponin değerleri ile beraber en düşük kalsiyum, ve parsiyel oksijen saturasyonu değerleri ileriye dönük olarak kaydedildi. Ayrıca çekilen ultrasonografi, ayakta direkt batın grafisi, akciğer grafisi ve kontrastlı dinamik tomografide saptanan tüm patolojik bulgular kaydedildi. Daha sonra tüm hastaların ilk başvuru sırasındaki Ranson skoru saptandı.

3.5 Kontrol grubu.

Hastanemiz Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniğine Check-up amacıyla başvuran ve herhangi patoloji saptanmayan hastalar ve hastanemizde çalışan ve herhangi şikâyeti olmayan sağlıklı gönüllöler pankreatik elastografi grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Kontrol grubuna rutin anemnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimya dışında tektik yapılmadı.

3.6 Pankreatik elastografinin yapılması

Hastalar kliniğe yatırıldıktan sonraki ilk 24 saatte elastografiye alındı. Elastografi radyoloji ünitesinde B-mode sonografi alanında 8 yıl tecrübesi olan iki hekim tarafından yapıldı. Bu radyologların daha önceden en az 500 hastada ARFI yapma tecrübesi vardı. B-mode sonografi ve ARFI Elastografi için Acuson S2000 ultrason sistemi (Siemens Medical Solutions) ve 1-4 MHz convex probe kullanıldı.

3.7 İstatistik

Hastaların verileri sunulurken tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında sayısal veriler için Student t testi ve Man Withney U testi kullanılırken, sayısal olmayan verilerin analizinde ki-kare ve Fisher's test kullanıldı. ROC analizi ile elastografi için cutt-off değeri belirlendi. Bu cut-off değerine göre sensitivite ve spesfite belirlendi.

4 BULGULAR

Hasta grubu.

Kliniğimize yaş ortalaması 57.89 ± 1.89 (19-90) olan 79 kadın (%73), 29 (%27) erkek olmak üzere toplam 108 hasta akut pankreatit tanısıyla yatırıldı. Vakaların 79 (%73)'unda biliyer, 24 (%22)'ünde idipatik ve 5 (%4.6)'inde hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vardı. On beş vakada daha önceden diabetes mellitus tanısı vardı. Hastalar klinikte ortalama 7.54 ± 0.5 (2-22) gün takip edildi. İlk yatış sırasında ortalama Ranson skoru 1.81 ± 0.129 (0-4) olarak saptandı.

Hastaların klinimize yatışı sırasındaki ilk tam kan ve biyokimya sonuçları tablo 2 ve tablo 3'de gösterilmiştir. Serum ALT düzeyi 95 (%87.9) hastada, AST 96 (%88.8), ALP 75 (%69.4), GGT 97 (%89.8), total bilirubin 70 (%64.8) vakada artmıştı. Serum kalsiyum düzeyi 9 (%8.3) vakada 8 mg/dL'den düşük olup, bunlardan birinde serum kalsiyum düzeyi 4.5 mg/dL kadar düşük düzeye inmişti. Serum trigliserit düzeyi hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatiti olan beş vakada oldukça artmış olup, tümünde düzey 723 mg/dL'nin üzerindeydi. Bir vakada serum trigliserit düzeyi ancak serum sulandırıldıktan sonra ölçülebildi ve serum trigliserit düzeyi 8000 mg/dL seviyesindeydi. İlk yatış sırasındaki serum troponin düzeyi ile yatışından 24 saat sonraki troponin düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Vakalarımızın 17 (%15.7)'inde şiddetli akut pankreatit düşünülerek kontrastlı dinamik abdomen CT çekildi. Bu 17 vakanın 9'unda değişik derecelerde nekroz saptandı.

Tablo 1'de komplikasyon gelişen vakalarımızın yaşı, pankreatit etiyolojisi, gelişen komplikasyon ve bu hastaların elastografi sonuçları ayrıntılı şekilde gösterilmiştir. Hastaların takibi sırasında 4 hipertrigliseridemiye bağlı, 8 idipatik ve 1 biliyer akut pankreatit olmak üzere toplam 13 vakada komplikasyon gelişti. Sadece 1 (%0.9) vaka eks oldu. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit gelişen 44 yaşındaki kadın hastanın takibi sırasında hemodializ gerektiren akut böbrek yetmezliği ve daha sonra akut respiratuvar distres sendromu gelişti. Daha sonra gelişen çoklu organ yetmezliği sonucu hasta vefat etti. İdiopatik akut pankreatitli bir vakada non-ST elevasyonlu akut myokart enfarktüsü ve idipatik akut pankreatitli kadın hasta da

medikal tedaviyle 24 saat içinde sinüs ritmine dönen atrial fibrilasyon gelişti. Myokard enfarktüsü gelişen vakanın akut pankreatitle ilgili tüm semptomları geçtikten sonra, kardiyoloji yoğun bakıma devredildi. Hastaların hiç birinde şok varlığını destekler hipotansiyon saptanmadı. Dört vakada perkutan drenaj gerektiren ve drenaj sonrası tamamen düzelen psödokist gelişti. Bir vakada parasentez yapılmasını gerektirecek kadar hastada nefes darlığı yapan pankreatik asit gelişti. Dört vakada pankreasın %50'inden fazlasını içine alan pankreatik nekroz gelişti. Pankreatik nekroz gelişen bu vakalara hastanede yattığı süre içinde sürekli profilaktik antibiyotik verildi. İki vakada tedaviyle tamamen normale dönen akut böbrek yetmezliği gelişti.

Kontrol grubu

Kontrol grubunda yaş ortalaması 47 ± 2.27 (21-81) yıl olan, 23 erkek ve 27 kadın olmak üzere toplam 50 vaka vardı. Kontrol grubundaki vakaların tümü sağlıklı olup, rutin laboratuvar bulguları normaldi. Kontrol grubunun pankreatik elastografi sonucu 1.26 ± 0.026 (0.9-1.63) olarak saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarının elastografi değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Akut pankreatitlilerin elastografi değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (2.4 ± 0.08 vs 1.26 ± 0.026 , $p<0.001$). Elastografinin 1.64... değeri cut-off olarak alındığında akut pankreatitteki sensitivitesi %98 ve spesifitesi %100 bulundu.

Tablo 10: Komplikasyon gelişen vakaların özellikleri

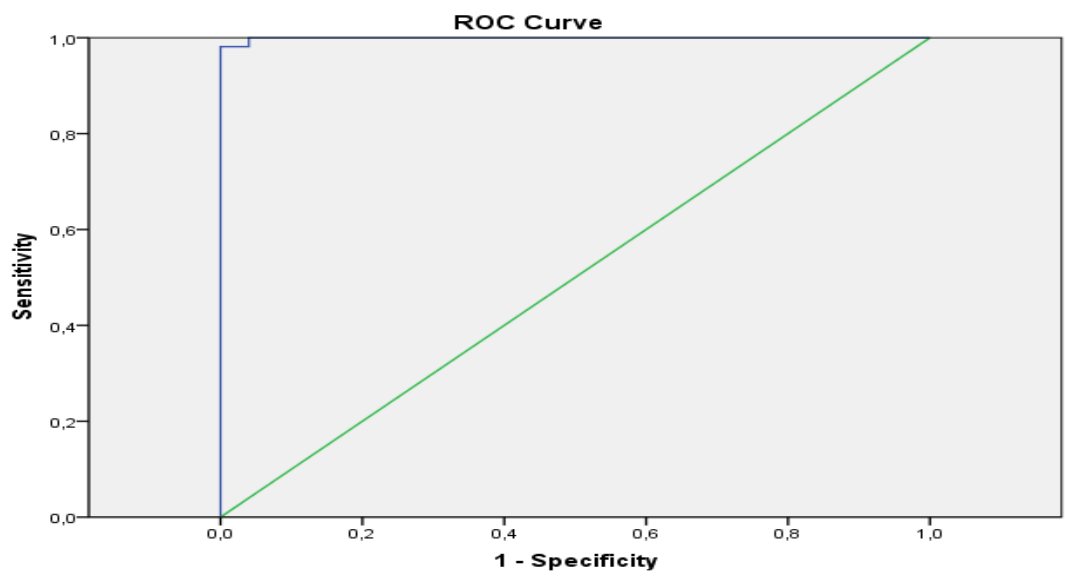
Yaş	Cins	Pankreatit etiyolojisi	Gelişen komplikasyon	ARFI değeri (m/s)
44	K	Hipertrigliseridemi	ABY, ARDS, exitus	2.18
73	K	İdiopatik	Akut AF	3.4
22	K	İdiopatik	Pankreatik nekroz	2.94
45	K	İdiopatik	Psödokist	2.47
50	K	İdiopatik	Pankreatik asit	1.95
20	K	Hipertrigliseridemi	Pankreatik nekroz	4.35
34	K	Hipertrigliseridemi	Psödokist	1.77
48	E	Biliyer	ABY, pankreatik nekroz	4.5
42	E	İdiopatik	Psodokist	2.48
19	K	İdiopatik	Psodokist	2.28
29	K	Hipertrigliseridemi	ABY	2.42
40	E	İdiopatik	Pankreatik nekroz	1.72
64	E	İdiopatik	Non-ST elevasyonlu Mİ	2.72

ABY: Akut böbrek yetmezliği, **ARDS:** akut respiratuvar distres sendromu.

Tablo 11: Hastaların kliniğe yatışı sırasındaki ortalama biyokimya ve tam kan değerleri

Parametre	Ortalama $\pm$ standart hata (aralık)
Glukoz (mg/dL)	149 $\pm$ 9.3 (74-412)
BUN (mg/dL)	35 $\pm$ 0.5 (13-90)
Kreatinin (mg/dL)	0.79 $\pm$ 0.05 (0.3-3.3)
ALT (U/L)	227 $\pm$ 27 (7-22)
AST (U/L)	235 $\pm$ 28 (13-1257)
Alp (U/L)	209 $\pm$ 26 (25-1263)
GGT (U/L)	430 $\pm$ 45 (5-1543)
Total bilirubin (mg/dL)	2.27 $\pm$ 0.29 (0.1-12)
Trigliserid (mg/dL)	268 $\pm$ 136 (31-8000)
Ca (mg/dL)	8.7 $\pm$ 0.11 (4.5-10)
Amilaz (U/dL)	1670 $\pm$ 110 (341-3010)
Lipaz (U/dL)	562 $\pm$ 69 (14-1662)
LDH (U/dL)	460 $\pm$ 30 (110-1391)
Troponin-0 (ng/mL)	0.017 $\pm$ 0.006 (0.00-0.28)
Troponin-1(ng/mL)	0.0039 $\pm$ 0.001 (0.00-0.04)
Hemoglobin (g/dL)	13.5 $\pm$ 0.18 (10.8-17.2)
WBC (n/mm ³)	1,45 $\pm$ 1,10
Trombosit (n/mm ³)	265 $\pm$ 12 (142-647)

Troponin-0: yatış sırasındaki ilk troponin değeri; **Troponin-1:** yatıştan 24 saat sonraki troponin değeri



Area =.99 $P < 0.001$

5 TARTIŞMA

Akut pankreatitli hastalarda US ile anormal bulguların tesbiti 33% ile 90% arasında değişmektedir. US akut pankreatit etyolojisinde önemli yer tutan safra kesesi taşlarını görüntülemeye oldukça faydalıdır. Ayrıca akut batın yapan diğer nedenleri ekarte etmek için kullanılır. Ancak obez ve gazlı hastalarda pankreas parankimi US ile zor görüntülediğinden dolayı akut pankreatit tanısı her zaman koyulamaz.

Bilgisayarlı tomografi günümüzde akut pankreatit tanısında ve şiddetini belirlemede öncelikli tanı yöntemidir. Pankreas bezi ile beraber, retroperiton, abdominal ligamentler, mezenter ve omentumun rahatlıkla değerlendirilmesi BT'nin üstünlüğüdür.

Endoskopik ultrasonografinin gelişmekte olan diğer iki alanı da kontrast verilerek alınan görüntülerden oluşan 'kontrast enhanced EUS' ve doku sertliğinin ölçümüne dayanan elastografidir. Özellikle kronik pankreatit zemininde pankreasta gelişmiş olan nodülün natürünün belirlenmesinde malign/benign ayrımı yapılmasında kolaylık sağlamaktadır. Merkezler arasında bu tetkiklerin başarı oranları farklı bildirilmesine rağmen %83-88'lerde doğruluk oranları bildirilmektedir (1, 2, 3).

Ultrason elastografi tekniklerindeki temel prensip dokuya uygulanan bir dış kuvvet ile birlikte dokuda yerdeğişimi ve deformasyon oluşturma sonrası dokunun bu kuvvete verdiği yanıtın ve dokunun çevresinde oluşan değişikliklerin ölçülmesidir (88; 89). Elastografide görüntü elde etmek ve ölçüm yapmak için kullanılan kuvvet manuel olarak operatör eli ve eksternal mekanik cihazla, fizyolojik hareketle ya da doğrudan ultrason probundan çıkan akustik dalgalar ile elde edilebilir. Dokuların bu kuvvete verdiği yanıt dokuların sertliklerine ve elastikiyetlerine göre değişir. Elde edilen veriler ile elastogramların oluşturulmasında dokuların elastisite verilerinin Young modülüne göre dağılımı kullanılır (88). Young modülü dış bası ile indüklenen dokunun longitudinal plandaki internal geriliminin sonografik olarak gösterilmesinde kullanılır. Bu yolla elde edilen elastogramlar çoğunlukla renkli olmakla birlikte siyah-beyaz ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde de US cihazı monitöründe gerçek-zamanlı olarak izlenebilir. Yeni gelişmelerle birlikte ultrasonografide dokular sadece görsel olarak izlenmemekte aynı zamanda dokuların strain (gerinim) değerlerinin

karşılaştırıldığı yarı-kantitatif yöntemler ile ARFI, SWE ve TE gibi shear dalgası yayılım hızı ölçümünün yapılabilirdiği ve doku sertliğinin yine shear dalgası hızını ölçerek kiloPascal (kPa) ile ifade edildiği SWE gibi kantitatif yöntemler kullanılmaktadır.

Strain elastografi yarı-statik ve yarı-kantitatif bir yöntemdir. Bu teknikte ilgilenilen alana proba kompresyon yapılır. Uygulanan kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan doku deformasyonu ve yerdeğişimi görüntülenir ve dış kuvvet uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra dokunun lokalizasyonu belirlenerek dokunun hareketi hesaplanır. Bu teknikte strain ile ifade edilen dokunun uygulanan kuvvet yönünde kontrakte ya da ekspanse olmasıdır. Uygulanan kuvvet ultrason probu ile vücut yüzeyine bası ve geri çekme şeklinde olur. Gerçek zamanlı görüntüleme ile dokunun prob ile bası (kompresyon) ve probun geriçekilmesi (dekompresyon) sırasındaki hareketi US monitöründe B-mod ve renkli elastogram olarak ayrı iki pencerede izlenebilir (88).

Dokulara eksternal yolla mekanik aletler yardımı ya da serbest el tekniği ile prob basısı yapılarak kuvvet uygulanabilir. Serbest elle yapılan elastografi tekniğinde elde edilen veriler gözlemci içi ve gözlemciler arası değerlerin anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (90) Strain elastografide dokuların fizyolojik hareketlerden (kalp atımı gibi) kaynaklanan internal kuvvetlere verdiği yanıt da ölçülebilir.

Akustik radyasyon kuvveti bir ortamda akustik dalgaların yayılımı ile ilişkilidir (91). ARFI tekniğinde, US probu ile oluşturulan kısa süreli (0,03-0,4 msn) ve yüksek enerjili akustik pulslar ROI ile belirlenen dokuda lokalize çok küçük boyutta yerdeğişikliğine (1-20 μ m) neden olur (12) Bu yerdeğişikliği hareketi sonucu shear dalgaları oluşur ve bu dalgalar US cihazı tarafından ultrason korelasyon yöntemi ile tespit edilir (92; 93). ARFI tekniği ile shear dalgalarının hızları ölçülmeden sadece akustik radyasyon kuvveti impulsu ile dokularda oluşan yerdeğişiklikleri ölçülerek kantitatif görüntüler elde edilebilir. ARFI görüntülemesinde siyah beyaz görüntülerde yumuşak dokular parlak renkte görülürken sert dokular siyah renkte izlenir. Kantitatif değerlendirmede ise doku sertliği arttıkça SW hızı artar. ARFI tekniğinde shear dalgaları hızının ölçümü 1x0,5 cm boyutlarında dikdörtgen bir kutucukta yapılır. Shear

dalgalarının hızları m/sn ile ifade edilir ve doku elastisitesinin kareköküne eşdeğerdir (94).

BT'nin akut pankreatit tanısındaki başarısı hastalığın şiddeti ve yaygınlığına bağlıdır. Akut pankreatit tanısındaki sensitivitesi %77-92 oranında değişmektedir. Hafif akut pankreatit geçiren hastalarda BT bulguları tamamen normal olabilir (53). Bu çalışmada BT'si çekilen hastaların 10 tanesi pankreasta boyut artışı, dansitede azalma ve heterojenite, peripankreatik enflamasyon veya sıvı olmayan hastalardı. BT bulguları tamamen normal hastaların ARFI elastografi incelemelerinde ise akut pankreatit bulguları mevcuttu. Böylece bu çalışmada ARFI elastografi ile hafif formlar da dahil olmak üzere tüm hastaların pankreastaki enflamasyon vizüel ve kantitatif olarak başarılı bir şekilde gösterildi.

Akut pankreatitte inflamasyon sadece diffüz olmayıp aynı zamanda segmental tutulum da olabilir. Nadir görülen segmental form %18 oranında görülür (95). Bu segment sıklıkla baş olup taş ile beraberdir (96). Vizüel touch görüntülemeye etkilenen segment skor 2 nin üzerinde renk skoru verirken etkilenmeyen lojlarda renk skoru düşük idi (renk skoru:1-2). Enflamasyonun olduğu lokalizasyonlarda kantitatif ARFI-VTQ değerleri yüksekken etkilenmeyen veya az etkilenen lokalizasyonlarda değerler düşük idi. Böylece ARFI elastografinin pankreastaki enflamasyonun pankreasta dağılımını, segmental tutulum olup olmadığını detaylı bir şekilde gösterdiği görüldü.

Şiddetli nekrotizan pankreatit formlarında BT' de gland büyümüş olup heterojen hiperattenüe sıvı koleksiyonu gelişir. Nekrozda ise liqefaksiyon geliştiğinden kontrast tutulumu izlenmez. 93 serilik bir çalışmada BT'nin nekrozu tesbit etme başarısı %85, %100 sensitif bulmuşlardır (97). Bu çalışmada nekrotizan pankreatit tanısı BT ile konan 2 hastada nekrotik alanların ARFI elastografi vizüel ve kantitatif değerleri karşılaştırıldı. Boyutu artmış glandda bu alanlar vizüel olarak skor 1-2 olup, kantitatif ölçümde nekroz alanlarında 0.5-1.2 m/s arasında değerler kaydedildi.

Akut pankreatit görülme yaşı ortalama 50-80 yaş arasındadır (2). Bizim çalışmamızda incelenen 108 hasta, 50 kontrol grubuydu, akut pankreatitli hastaların

yaş ortalaması 54,8, kontrol grubunun ise 47,2 yıl olarak saptandı fakat 19 yaş ila 90 yaş arasında geniş bir yaş aralığı olması akut pankreatitin her yaş grubundaki karın ağrısında şüphelenilmesi gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda 65 ve üstü yaşlardaki akut pankreatitli olgularımızın 65 yaş altı olgularımıza göre pankreatit atağının Ranson skoruna göre şiddetli olduğu görüldü.

Akut pankreatit %70-80 oranında hafif seyirli, kendi kendini sınırlayabilen ve sonunda tümüyle normale dönme eğilimi gösterebilen şekilde seyrederken, olguların %20-30'unda ise tablo oldukça şiddetli gelişip yüksek mortalite ile seyreder (2). Bizim çalışmamızdaki hastaların grubunun etyolojisine bakıldığında %22,2 Bilinmiyor, %71,3 Biliyer, %0,9 Hipertrigliseridemi, %0,9 Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit, %1,9 Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit, %0,9 Hipertrigliseridemiye Bağlı Nekrozitan Pankreatit, %0,9 Papiller Divertikül, %0,9 Periampüller Tümör olduğu görüldü.

Ultrasonografi akut pankreatit tanı ve tedavisinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Fakat vakaların %20-40'ında gaz nedeniyle pankreas değerlendirilememektedir. Ultrasonografinin akut pankreatitteki tanı değeri %75-85'dir. Bezde ödem ve büyüme, ekojenitede azalma, peripankreatik sıvılar, koledok patolojileri, bilier taşlar, portal ven sistemi, splenik ven, dalak, Wirsung kanalında genişleme, psödokist, abse, asit ve kronik pankreatite ait kalsifikasyonlar, başka hastalıkların ayırıcı tanısına yarayan bulgular saptanabilir (49; 51; 55). Daha önce başka bir çalışmada da ultrasonografinin akut pankreatit tanısında düşük sensitivitede olduğu gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaya paralel olarak yüksek olduğu (%98,1) ve Fisher's Exact Test'ine $p<0,001$ göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

ARFI tekniğiyle ölçülen pankreatik elastografi pankreas dokusunun sertliğini dolaylı olarak ölçen bir yöntemdir. Sağlıklı insanlarda yaşla orantılı olarak pankreas dokusundaki fibröz doku artışıyla orantılı olarak pankreasın sertliği artarken, elastikiyeti azalmaktadır. Elastikiyetin özellikle 60 yaşından sonra daha belirgin olduğu, ancak bu artışın kronik pankreatitteki kadar fazla olmadığı bildirilmiştir (99). Daha önce yapılan çalışmalarda normal pankreatik dokunun ARFI değeri 1.40 m/s olarak bulunmuştur (100; 101). Çalışmamızda kontrol grubunun ARFI değeri literatürdekiyle uyumlu olarak 1.4 m/s'in altında bulundu (1.26 ± 0.026 m/s). Akut

pankreatitli grupta ise muhtemelen dokudaki inflamasyona bağlı olarak gelişen doku içi ödeme bağlı olarak ARFI değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (2.4 ± 0.08 m/s vs. 1.26 ± 0.026 m/s). Hasta grubumuzun yaş ortalaması fazla yüksek olmayıp 60'ın altında olmakla beraber, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ileri yaşta olması çalışmamızın önemli bir handikapı olmakla beraber, kontrol grubumuzun pankreatik ARFI değerinin daha önce yapılan çalışmalarda saptanan normal pankreas ARFI değerleriyle uyumlu olması, pankreatit vakalarımızda saptanan yüksek ARFI değerlerinin ileri yaşdan ziyade, akut pankreatite bağlı pankreas dokusunda gelişen ödeme bağlı olduğu kanaatindeyiz.

6 SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı pankreatik elastografinin akut pankreatit tanısını koymadaki değerini saptamaktır.

Pankreatik elastografi akut pankreatit tanısında yüksek spesifite (%98) ve sensitiviteye (%98.1) sahiptir (Fisher's Exact Testi $p<0,001$).

Pankreatik elastografi ucuz noninvaziv kolay uygulanabilen bir yöntem olup akut pankreatit tanısının konulmasında kullanılabilecek bir yöntemdir

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada akut pankreatitli olgularda kontrol grubuna göre pankreas elastisitesinin anlamlı olarak azaldığını, sertliğinin anlamlı olarak arttığını saptadık. Pankreas ARFI ölçümü akut pankreatit tanısında kullanılabilen güvenilir bir tanı yöntemidir

7 KAYNAKLAR

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13. 1992. Arch Surg 1993; 128: 586 -90.
2. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley M, Rowlands P, Garvey C, Hughes M, Neoptolemos J: Management of necrotizing pancreatitis. World Journal of Gastroenterology, August 2001; 7(4): 476-481.
3. İşler Özütemiz B. Akut pankreatit: 119 olgunun irdelenmesi. Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi 1993;1: 244-251.
4. Alfredo F Tonsi, Matilde Bacchion, Stefano Crippa, Giuseppe Malleo, and Claudio Bassi, Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art, World J Gastroenterol. 2009 June 28; 15(24): 2945–59.
5. Agarwal N, Pitchuman CS, Sıvaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1990; 85:356 -66.
6. Pekmezci S. Akut Pankreatit Komplikasyonları. UGH Kongre Özet Kitabı, 2006; 212 -217.
7. Yousaf M, Mc Callion K, Diamond T. British Journal of Surgery 2003 Apr; 90(4):407-20 .
8. D'Amico D, Favia G, Biasiato R, Casaccia M, Falcone F, Fersini M, Marrano D, Napolitano F, Oliviero S, Rodolico A., The use of somatostatin in acute pancreatitis . Results of Multicenter Trial. Hepatogastroenterology 1990; 37(1):92-8.
9. Putz R, Pabts R, Atlas der Anatomie des menschen/Sobotta. Munchen; Wien, Baltimore, 1993.
10. Snell R, Clinical Anatomy, 4th Edition, Boston: Little Brown 1992.
11. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 6th ed. London: W.B. Saunders Company; 1981.

12. Mennequier D, Pons F, Arvers P, Corberant D, Sinayoko L, Harnois F, Moulin O, Thiolet C, Farret O. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 Aug-Sep;31(8 -9 Pt 1); 6.
13. Lerch MM, Weidenbach H, Hernandez CA, Preclik G, Adler G. Pancreatic outflow obstruction as the critical event for human gall Stone induced pancreatitis. *Gut.* 1994 Oct;35. 1501-3.
14. Chetty U, gilmour HM, Taylor TV. Experimental acute pancreatitis in the rat-anew model. *Gut.* 1980 Feb;21(2): 115-7.
15. Harvey MH, Cates MC, Reber HA. Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *AM J Surg.* 1998 Jan;155(1): 49 -56.
16. Goff JS. The human sphincter of oddi. Physiology and pathophysiology. *Arch Intern Med.* 1988 Dec;148(12): 2673 -7.
17. Matej R, Housa D, Olejar T. Acute Pankreatitis: Proteinase-activated receptor as Dr. Jekyll and Mr.Hyde. *Physiol Res.* 2006;55(5) :467 -74.
18. Ohshio G, Saluja AK, Leli U, Sengupta A, Ster ML. Esterase inhibitors prevent lysosomal enzyme redistribution in two noninvasive models of experimental pancreatitis. *Gastroenterology.* 1989 Mar;96(3): 853 -9.
19. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin CX, Kondo T. Clinical evidence of pathogenesis in chronic pancreatitis. *J hepatobiliary Pankreat Surg.* 2002;9(6):669-74 .
20. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *Worl J Gastroenterol.* 2006 Dec 14;12(46):7421-7 .
21. Wilson JS, Korsten MA, Pirola RC. Alcohol-induced pancreatic injury (Part I). Unexplained features and ductular theories of pathogenesis. *Int J Pancreatol.* 1989 Mar;4(2):109-25.

22. Tanasijtchouk T, Vaisbein E, Lachter J, Nassar F. Carcinoma of Papilla Vateri presenting as recurrent acute pancreatitis. *Acta Gastroenterolog Belg.* 2004 jul-Sep;67(3):309-10 .
23. Gullo L, Cavicchi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D'Addato M. Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology.* 1996 Oct;111(4):1033-8 .
24. Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm.* 1993 Jun;12(6):440-8.
25. Rünzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas.* 1996 Jul;13(1):100-9 .
26. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996 Nov;13(4):356-71 .
27. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jan;36(1):54-62.
28. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest endosc Clin N Am.* 1998 Jan;8(1):87-114.
29. Tarnasky PR, Linder JD. Endoscopic management of acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007 Apr;17(2):307-22.
30. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J gastroenterol.* 2003 Jan;9(1):1-4.
31. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995 Jan;5(1):145-70.
32. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117–125.
33. Weber CK, Adler G: From acinar cell damage to systemic inflammatory response: Current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 356–362.

34. Gorelick FS, Otani T: Mechanisms of intracellular zymogen activation. Baillière's Clin Gastroenterol 1999; 13: 227–240 .
35. Kingsworth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. Gut, 1997;40:1-4.
36. Hughs CB, Grawal HP, Gabor LW, Kotb M, El_Din ABM, Mann L, Gaber AO. Anti TNF- α therapy improves survival and ameliorates the pathophysiology sequela in acute pancreatitis in the rats. Am J Surg, 1996;171:274-280 .
37. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human pancreatitis. Dig Dis Sci, 1997;42:1469-1472 .
38. Chong Chen, Shi-Hai Xia, Hong Chen, and Xiao-Hong Li. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. Worl J Gastroenterol 2008 Aug 14;14(30):4735-8.
39. Xi-Ping Zhang, Jie Zhang, Mei-Li Ma, Yang Cai, Ru-Jun Xu, Qi Xie, Xin-Ge Jiang and Qian Ye. Pathological changes at early stage of multiple organ injury in a rat model of severe acute pancreatitis. Hepatobiliary Pankreat Dis Int. 2010 Feb;9(1):83-7.
40. Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients. Hepatobiliary Pankreat Dis Int. 2009 Apr;8(2):186-92.
41. Wubbleson AL, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. Brit J Sur, 1996;83:633-636 .
42. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation. Int J Pancreatol, 1988;3:105-112 .
43. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: “Second attack” by septic complications lead to organ failure. Pancreas, 1998;16:312- 315.
44. Wu XN. The mechanism of actions of Octreotide, Bupleurum- Peony Cheng Qi decoction and Salvia Miltiorrhiza in severe acute pancreatitis. WJG, 1999;5:249-251.

45. Banks PA: Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology* 1991;38:116-119.
46. Tarpila E, Nystom PO, Franzen L, Ihse I: Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1993;159: 109-113.
47. Ster ML: Exocrine pancreas: Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Townsend CM (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2004, 1643-1678.
48. Norton JA. Pancreas. Mulvihill SJ. *Surgey Basic Science and Clinic*, Springer-Verlag 1st ed 1990; 517-584.
49. Shackelford RT, Zuidema GD. *Surgery of the Alimentary Tract*. 2nd ed, WB Saunders Co.1983.
50. Schwartz SI. Pancreas. Reber HA. *Principles of Surgery*. 1467-1499. MvGraw-Hill Co 7th ed. 1999.
51. Marshall JB. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. Intern. Med*, 1993; 153:1185-98.
52. Vivek VG, Pradyuman B, Dawe DW, Julio M. A new index that distinguishes acute episodes of alcholic from nonalcholic acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991;101:1367-1366.
53. Balthazar JB. Acute pancreatitis: assesment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 2002; 223:603 -613.
54. Gatti E, Cabassa P, Gandolfi S, Contessi G, Rossini A, Maroldi R. Quantification of hepatic fibrosis with a new US technique (virtual touch analysis): correlation with pathologic findings. *Eur. Radiol*, 2009; 19:s308.
55. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, et al: Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985 Sep;156(3):767-72.
56. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb;174(2): 331- 6.

57. Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatr Radiol* 2009 Apr;39 Suppl 2: S153 -7.
58. Neoptolemos JP et al. ERCP in acute pancreatitis. *Lancet* 1988; 2: 979 – 983.
59. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. 1982 Sep; 77(9): 633 – 8.
60. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone associated acute pancreatitis, *Br J Surg*, 1981 Nov; 68(11): 758 – 61.
61. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis, *Am J Gastroenterology*, 1983; 78: 637.
62. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et. al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978; 65: 337 – 341.
63. Agarwal N, Pitchumoni CS: Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas* 1986; 1: 69.
64. Larvin M, Mc Mahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 1989 Jul 22;2(8656): 201 -5.
65. Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1992 May;87(5): 604 -8.
66. McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1980 Jan;67(1): 22 - 5.
67. Lempinen M, Puolakkainen P, Keppainen E. Clinical value of severity markers in acute pancreatitis. *Scand J Surg*. 2005;94(2):118-23.
68. Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy*. 1st ed, Bern: Blackwell; 1999.

69. Beger HG, Bettina R, Isenmann R, Prevention of severe schange in acute pancreatitis: prediction and prevention. J Hepatobiliary Pancreat. Surg, 2003; 8: 140 - 147.
70. Beger HG, Isenmann R, Surgical management of necrotizing pancreatitis. Surg Clin North Am. 1999 Aug;79(4):783-800.
71. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of Severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptid: a multicentre study Lancet. 2000;3:355.
72. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. Br J Surg. 2002 Feb;89(2): 163 -71.
73. Beger HG, Bittner R, Btock S, Büchler M, Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterology, 1986; 91: 433 -438.
74. Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2000.
75. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Kitabı, Cilt 2, 15. ed. s1796. Nobel Tıp Kitabevleri-McGraw-Hill Comp. Inc 2004.
76. Sandrin L, Oudry J, Bastard C, et al. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan) Liver Biopsy, 2011; 7, pp. 293- 314.
77. Hall, T. J. "AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in US Beyond the Basics: Elasticity Imaging with US1." Radiographics 2003;23 (6): 1657-1671.
78. Rivaz H, Boctor EM, Choti MA, Hager GD. Ultrasound elastography using multiple images. Med Image Anal, 2014;18(2), 314-329.

79. Cournane S, Browne JE, Fagan AJ."The effects of fatty deposits on the accuracy of the Fibroscan (R) liver transient elastography ultrasound system. *Phys.Med.Biol.* 2012; 57:12.
80. Sporea I, et al."Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)--a new modality for the evaluation of liver fibrosis." *Med.Ultrason.* 2010;12.1: 26-31.
81. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface* 2011; 8:1521–1549.
82. Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A. Elastography: The next step. *J Oral Sci* 2011;53:137–141.
83. Friedrich-Rust M, et al. "Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography." *Radiology* 2009;252.2:595-604.
84. Goertz RS, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med.* 2010(b) Apr; 31(2): 151-5.
85. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71(12):1138-44.
86. Piironen A, Kivisaari R, Pitkäranta P, et al: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Eur Radiol.* 1997;7(1):17-20.
87. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, et al: Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology.* 1997 Jun;203(3):773-8.
88. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002;28(4):467-74.

89. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(1):4-9.
90. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(10):1638-50.
91. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol* 2008.
92. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound Q* 2011; 27(4):217-23.
93. Davies G, Koenen M. Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary observations. *Br J Radiol* 2011; 84(1006):939.
94. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1715-23.
95. Fahey BJ, Hsu SJ, Wolf PD, Nelson RC, Trahey GE. Liver ablation guidance with acoustic radiation force impulse imaging: challenges and opportunities. *Phys. Med. Biol.* 2006;51: 3785-3808.
96. Tanaka T, Makino S, Saito T, Yorifuji T, Koshiishi T, Tanaka S, et al. Attempts to quantify uterine involution using acoustic radiation force impulse before and after placental delivery. *Journal of medical ultrasonics* 2011, vol. 38, no 1: 21-25.
97. Göya C. İlk başvuruda Akut pankreatit tanısında Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastografi: Ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) karşılaştırılması 2014.

98. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland: UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54(suppl 3):1-9.
99. Giovannini M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound and elastosonoendoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 767-79.
100. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1587-93.
101. Iglesias García JJ et al. Second-generation endoscopic ultrasound elastography in the differential diagnosis of solid pancreatic masses. Pancreatic cancer vs. inflammatory mass in chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 723-30.