

Akut Pankreatit Tedavisi

Treatment of Acute Pancreatitis

Ömer Burcak BİNİCİER^a, Damla Çağla PATIR^b

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET Akut pankreatit (AP) artan yaşam süresi, obezite, alkol kullanımı, hiperlipidemi, ilaç kullanımı ve tanısal yöntemlerin kullanımının artmasına bağlı insidansı artış gösteren önemli bir gastrointestinal klinik hadisedir. Son yıllarda artan insidansa rağmen erken tanı yöntemleri ve hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ile hastanede yatış süresi, maliyet ve mortalite oranlarında azalmalar görülmektedir. Bunun yanı sıra, mortalite oranlarının altta yatan etiolojiden (safra taşı, alkol, hipertrigliseridemi, vs.) bağımsız olduğu, hastalık şiddeti ve 48 saatten uzun süren organ yetmezliği tablosu ile yakın ilişkili olduğu görülmektedir. AP hastalarının ilk sıra tedavi basamakları; sıvı replasmanı, ağrı kontrolü ve beslenme desteğidir. Hastanın, agresif sıvı replasmanına engel olacak kardiyovasküler, renal veya diğer ciddi başka komorbid bir hastalığı yoksa tüm hastalara saatte 5-10 mL/kg'dan izotonik kristaloit çözelti (normal salin veya ringer laktat çözeltisi) ile hidrasyon sağlanması önemlidir. Hastaların, saatlik idrar çıkışı >0,5-1 cc/kg/saat olacak şekilde takip edilmeli ve sıvı replasmanı buna göre ayarlanmalıdır. AP'li hastalarda, ağrının kontrol altına alınması, hemodinamik instabilite açısından da önem arz etmektedir. AP tanılı hastalarda, enteral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanması, bağırsak bariyeri üzerinde koruyucu etkisi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi nedeniyle önemlidir. Bu makalede, AP tanısı alan hastaların tedavi yöntemleri güncel literatür eşliğinde özetlenmiştir.

ABSTRACT Acute pancreatitis is an important gastrointestinal condition with an increasing incidence due to improved life expectancy and more widespread availability of diagnostic methods as well as due to increased prevalence of obesity, alcohol use, hyperlipidemia, and drug use in communities. Despite this, a decline in hospitalization time, disease-related costs and mortality has been noted in recent years owing to earlier diagnosis and better understanding of the pathophysiology of the disease. Furthermore, it has been established that the mortality rates are independent of the underlying etiology (gallstone, alcohol, hypertriglyceridemia, etc.), and are closely related to disease severity and organ failure lasting more than 48 hours. The initial management of acute pancreatitis should include fluid replacement, pain control, and nutritional support. In the absence of cardiovascular, renal or other serious comorbid conditions precluding aggressive fluid replacement, it is important to hydrate all patients with isotonic crystalloid solution (normal saline or ringer lactate solution) at a dose of 5-10 mL/kg per hour. Patients' hourly urine output should be monitored as to maintain it >0.5-1 cc/kg/hour and fluid replacement should be adjusted accordingly. Pain control in patients with acute pancreatitis is also critical in terms of hemodynamic instability. It is important to start enteral feeding as early as possible in these patients, to protect the intestinal barrier and to prevent bacterial translocation. In this article, the management strategies in patients diagnosed with acute pancreatitis are summarized in the light of current literature.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit; sıvı replasmanı; ağrı kontrolü; beslenme

Keywords: Acute pancreatitis; fluid replacement; pain control; nutrition

Akut pankreatit (AP) pankreasın akut bir inflamatuvar süreci olup, hastalığın mortalite oranları hastalığın şiddeti ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak %3-17 arasında değişmektedir.^{1,2} Günümüzde, ülkesel ve yöresel farklılıklar gösterse de safra taşları ve alkol, AP için en sık nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır.^{3,4} Vakaların %40-60'ını safra taşına, %10-20'lik kısmını alkole, %5-10'luk kısmını hipertrigliseridemiye bağlı AP vakaları oluşturmaktadır.³ Alkole bağlı AP'nin genellikle günde >50 gr alkol tüketimi gerektirdiği dü-

şünülse de kronik alkoliklerin %5'inden azında belirsiz nedenlerden dolayı AP gelişebilir.^{5,6} Safra taşı veya önemli bir alkol kullanımı öyküsü bulunmadığında, serum trigliserid seviyesi >1000 mg/dL ise hipertrigliseridemiye bağlı AP düşünülür. Birçok ajan ve ilaca bağlı pankreatit bildirilmişse de en sık karşılaşılan ajanlar; 6-merkaptopurin, azatiyoprin, izoniazid, loop diüretikleri ve didanosindir.^{7,8}

Başvuru anında, hastalığın etiyojisi ve şiddetini belirlemek amacıyla tam bir metabolik panel, serum

Correspondence: Ömer Burcak BİNİCİER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: binicieromer@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 01 May 2020

Received in revised form: 16 Jun 2020

Accepted: 17 Jun 2020

Available online: 22 Jan 2021

2458-8733 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kalsiyum, tam kan sayımı, serum trigliserid, arteriyel kan gazı, laktat düzeyi bakışı ve direk akciğer grafisi görülmesi önem arz etmektedir. Serum amilaz ve lipaz ölçümü pankreatit teşhisi için yararlı olsa da AP'li hastalarda seri ölçümler; hastalık şiddetini, prognozu veya tedavi yönetimini değiştirmek için yararlı değildir. AP tanısı konan hastalarda, tanısal belirsizlik olmadığı sürece ilk başvuruda rutin abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme önerilmektedir.

Modifiye Atlanta sınıflamasına göre AP şiddeti 3 gruba ayrılmaktadır. Hafif AP [mild acute pancreatitis (MAP)]; organ yetmezliği ve lokal veya sistemik komplikasyonların olmaması ile karakterize iken orta şiddetli AP [moderately severe acute pancreatitis (MSAP)]; geçici organ yetmezliği (<48 saat) ve/veya lokal komplikasyon ile karakterizedir. Şiddetli AP [severe acute pancreatitis (SAP)] ise bir veya daha fazla organı içeren kalıcı organ yetmezliği (>48 saat) tablosu ile karakterize AP formudur. AP için etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedaviler olmamasına rağmen SAP olanlarda yoğun bakım ünitesine erişim ve organ yetmezliği yönetiminin yanı sıra AP ile ilişkili komplikasyonların gelişmiş yönetimi nedeniyle mortalite oranlarında azalmalar kaydedilmektedir.⁹⁻¹²

AP'li bir hastanın klinik seyrinin tahmin edilmesine yardımcı olmak için çok sayıda AP şiddet skorlama sistemi geliştirilmiştir, ancak birçoğunun hesaplanması zahmetlidir ve genellikle değerlendirmeler 48-72 saati bulmaktadır. APACHE II, Ranson ve Glasgow gibi skorlama sistemleri zayıf pozitif prediktif değerlere sahiptir.⁷ Yeni geliştirilen ve sadece hastanın başvuru anındaki değer ve bulgularına göre geliştirilen "Akut Pankreatitte Başucu Şiddet İndeksi" daha önceki skorlama sistemleri kadar komplice olmayıp erken dönemde hastalar açısından yol gösterici olabilmektedir (Tablo 1).^{13,14}

Hastalığın şiddeti, organ yetmezliği (özellikle kardiyovasküler, solunum veya böbrek yetmezliği) bulguları (Tablo 2), sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) skorunun (Tablo 3) belirlenmesi özellikle erken dönemde yakın monitörize ve yoğun bakım koşullarında takip edilmesi gereken hastaların seçimi (Tablo 4) açısından oldukça önemlidir.¹⁵⁻¹⁷

TABLO 1: Akut pankreatitte başucu şiddet indeksi.

Kan üre azotu >25 mg/dL (8,9 mmol/L) (1 puan)
Mental (zihinsel) fonksiyonlarda bozulma (1 puan)
*SIRS varlığı (1 puan)
Yaş >60 (1 puan)
Plevral efüzyon varlığı (1 puan)

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

*SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Üç ve üzerindeki skorlarda mortalite oranlarının %15'in üzerine çıktığı bildirilmektedir.¹¹

Mortalite oranları; safra taşı ile ilişkili, alkole bağlı, hipertrigliseridemi dâhil olmak üzere farklı AP etiyolojileri arasında benzerdir.^{18,19} Kalıcı organ yetmezliği, 48 saatten fazla süren organ yetmezliği olarak tanımlanır ve AP'de ölümün ana nedenidir. Artan mortalite ile ilişkili ek faktörler arasında diabetes mellitus (DM), hastanede edinilen enfeksiyon ve ileri yaş (≥ 70) yer almaktadır.²⁰⁻²² Bunun yanı sıra AP'de daha kötü sonuçlar ve morbidite ilişkili faktörler arasında ileri yaş, çoklu komorbid hastalık, yüksek beden kitle indeksi, SIRS varlığı, yüksek kan üre azotu (BUN) ve/veya hematokrit, plevral efüzyon ve/veya akciğerde infiltratlar ve değişen mental durum bulunur.²³⁻²⁶ Bu derlemede, AP'nin güncel geçerli tedavi yöntemleri literatür eşliğinde özetlenmeye çalışılmıştır.

TEDAVİ

AP tanısı alan bir hastanın, ilk sıra tedavi basamaklarını; sıvı replasmanı, ağrı kontrolü ve beslenme desteği oluşturur.²⁷

SIVI REPLASMANI

AP'deki hipovolemi, 3. boşluk ve damar içi volüm azalmasına bağlı tetiklenir. AP'nin ana tedavisini oluşturan basamak agresif sıvı replasmanıdır. Hastanın agresif sıvı replasmanına engel olacak kardiyovasküler, renal veya diğer ciddi başka komorbid bir hastalığı yoksa tüm hastalara saatte 5-10 mL/kg'dan izotonik kristaloid çözelti (normal salin veya ringer laktat çözeltisi) ile hidrasyon sağlanması önemlidir. Özellikle başvuru anında, hipotansiyon ve taşikardi olan hastalara daha agresif sıvı replasmanı uygulaması (ilk 30 dk'da 20 mL/kg) tercih edilmelidir.^{20,28} Eğer hastanın hiperkalsemisi varsa ringer laktat kul-

TABLO 2: Akut pankreatitte hastalık şiddetini belirlemede kullanılan Modifiye Marshall skorlama sistemi. Herhangi bir sistemde 2 veya daha yüksek bir skor, organ yetmezliğinin varlığını tanımlar.

Organ sistemi	Skor				
	0	1	2	3	4
Respiratuar (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal; Serum kreatinin (mg/dL)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Kardiyovasküler(sistolik kan basıncı, mmHg)	>90	<90, sıvı yanıtılı	<90, sıvı yanıtısız	<90, pH <7,3	<90, pH <7,2
Ventilasyon uygulanmayan hastalarda FiO ₂					
Tamamlayıcı oksijen (L/dk)	FiO ₂ (%)				
Oda havası	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

lanımı bu hastalarda, içeriğinde yüksek kalsiyum nedeniyle kontrendikedir. Sıvı replasmanı tercihinde normal salin ile ringer laktatı karşılaştıran geniş hasta sayılı çalışma bulunmamaktadır. Kırk hastalık bir randomize çalışmada, ringer laktat alan hastaların normal saline göre C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin (52 mg/dL'ye 104 mg/dL) ve SIRS görülen hasta oranlarının (%84'e %) daha düşük olduğu görülmüştür.²⁹ Amerikan Gastroenteroloji Derneği 2018 yılındaki derlemesinde, sıvı replasmanında kullanılacak ajanların (ringer laktat, normal salin, sentetik kolloidler) birbirlerine üstünlüğü olmadığına yönelik karar bildirmiştir.³⁰ AP'de hidroksietil nişasta (HES) kullanımı ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. HES kullanımının mortalite üzerinde bir etkinliğinin olmamasının yanı sıra bir çalışmada çoklu organ yetmezliğinin HES alan hastalarda önemli ölçüde arttığı yönünde veriler bulunmaktadır.³⁰⁻³²

Sıvı gereksinimi, başvurunun ilk 6 saatinde ve sonraki 24-48 saat boyunca sık aralıklarla yeniden değerlendirilir. Tipik hedefe yönelik tedavi; kalp hızı, ortalama arter basıncı, santral venöz basınç, idrar çıkışı, BUN ve hematokrit değerlerine göre ayarlanabilir.^{4,16,29,33} Yeterli sıvı replasmanı, özellikle başlangıçta yüksek olmaları durumunda; hayati belirtilere (hedef kalp atım hızı <120 atım/dk, ortalama arter basıncı 65-85 mmHg arasında), idrar çıkışına (>0,5-1 cc/kg/ saat) hematokrit düzeyine (hedef %35-44) ve BUN değerlerine göre değerlendirilip takip edilebilir.^{16,34} BUN'nın özellikle başvuru anındaki ve hastaneye yatışın ilk 24 saatindeki değişiklikleri mor-

TABLO 3: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun özellikleri, tabloda belirtilen kriterlerden 2 ya da fazlasının varlığında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kabul edilir.

• Vücut sıcaklığı >38,3o C veya <36o C
• Kalp atım hızı >90 /dk
• Solunum hızı >20/dk veya PaCO ₂ <32 mmHg
• Beyaz küre sayısı <4.000 hücre/mm ³ veya >12.000 hücre/mm ³ veya immatür hücre oranı >%10

taliteyi öngörmeye etkilidir.¹⁴ BUN seviyeleri aynı kalan veya artan hastalarda daha fazla sıvı replasmanı düşünülmelidir. Düşük idrar çıkışının, kalıcı hacim tükenmesinden ziyade akut tübüler nekroz gelişimini de yansıtabileceğini unutmamak gerekir. Bu ortamda, agresif sıvı replasmanının, idrar çıkışını iyileştirmekten ziyade, periferik ve pulmoner ödeme yol açabileceği unutulmamalıdır.

Yetersiz sıvı replasmanı, hipotansiyona ve akut tübüler nekroza yol açabilir. Özellikle 24 saat devam eden hemokonsantrasyon, nekrotizan pankreatit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.³⁵ Nekrotizan pankreatit, vasküler sızıntı sendromu ile sonuçlanır ve 3. boşluk sıvı kaybına ve pankreatik perfüzyonun kötüleşmesine neden olur.³⁶ Bununla birlikte, sıvı replasmanını esas olarak hastalığın başlamasından sonraki ilk 24-48 saatle sınırlamak önemlidir. Aşırı şiddetli sıvı replasmanı, artan entübasyon ihtiyacı ve abdominal kompartman sendromu riskiyle ilişkili olduğundan, 48 saatten sonra agresif sıvı replasmanı önerilmemektedir.

TABLO 4: Akut pankreatitte yakın monitörlene veya yoğun bakım koşullarında izlenmesi gereken hastalar.

■ SAP tanısı alan hastalar
Aşağıdaki parametrelerden herhangi birine sahip AP hastaları
• Kalp atım hızı <40 veya >150/dk
• Sistolik arteriyel basıncı <80 mmHg veya ortalama arteriyel basıncı <60 mmHg veya diastolik arteriyel basıncı >120 mmHg
• Solunum hızı >35/dk
• Serum sodyumu <110 mmol/L veya >170 mmol/L
• PaO ₂ <50 mmHg
• pH <7,1 veya >7,7
• Serum glukoz >800 mg/dL
• Serum kalsiyum >15 mg/dL
• Anüri
• Koma

SAP: şiddetli akut pankreatit; AP: akut pankreatit.

AĞRI KONTROLÜ

AP hastalarında, karın ağrısı ana semptomlardan biridir ve ağrının kontrol altına alınması hemodinamik instabilite açısından da önem arz etmektedir. Hastalığın fizyopatolojisi göz önüne alındığında meydana gelen vasküler kaçak ve hemokonsantrasyona bağlı iskemik süreç, ağrıya ve ilerleyen dönemde laktik asidoza neden olabilmektedir. Bu açıdan özellikle erken dönemde sıvı replasmanı, ağrı palyasyonu açısından da önem arz etmektedir. AP'li hastalarda farklı opioid ve opioid olmayan analjezikleri karşılaştıran birkaç küçük randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), etkinlik veya güvenlik açısından bu analjeziklerin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.³⁷⁻³⁹ Ayrıca AP'de opioid olmayan analjezikleri (intravenöz parasetamol, deksketoprofen) tramadolle karşılaştıran bir çalışma, ağrı kontrolü açısından hepsinin benzer olduğunu göstermiştir.³⁸ Bir başka çalışmada, AP hastalarında epidural anestezinin ağrı kontrolü yanı sıra, pankreatik arteriyel perfüzyonun artırılmasında da etkin olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

Opioidler, AP'li hastalarda ağrı kontrolü sağlama da güvenli ve etkili ajanlardır.³⁷ AP'de ağrı palyasyonu için hidromorfon veya fentanil (intravenöz) kullanılabilir. Fentanil, özellikle böbrek yetmezliğinde daha iyi güvenlik profili nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Fentanilin diğer opioidlerde olduğu gibi solunum depresyonu yapabileceği akılda tutulmalıdır. Fentanil, hem bolus hem de sü-

rekli infüzyon olarak verilebilir. Yan etkileri açısından hastaların yakın takip altında tutulması gereklidir.

Bunun yanı sıra son yıllarda AP'de meperidin kullanımı giderek artmaktadır çünkü çalışmalar meperidinin morfin gibi oddi sfinkter basıncında bir artışa neden olmadığı yönündedir.⁴¹ Bununla birlikte morfinin, pankreatit veya kolesistite neden olabileceğini veya şiddetlendirebileceğini gösteren hiçbir klinik çalışma yoktur. Meperidinin kısa bir yarı ömrü vardır. Tekrarlanan dozların, nöromusküler yan etkilerinin yanı sıra metaboliti olan normeperidinin birikmesine yol açarak nadir de olsa nöbetlere sebep olabileceği akılda tutulmalıdır.

BESLENME

AP tanılı hastalarda, enteral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanması, bağırsak bariyeri üzerinde koruyucu etkisi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi nedeniyle önemlidir.⁴² MAP hastalarında, genellikle iyileşme hızlı bir şekilde gerçekleştiğinden ve hastaların 1 hafta içinde oral beslenmeleri mümkün olduğundan sadece intravenöz hidrasyon ile yönetilebilir. MSAP'li hastalarda, 5-7 gün içinde oral alımı sürdürme olasılığı düşükse, hastalara beslenme desteği gereklidir. Hastada ileus, bulantı veya kusma olmadığında ağrı şiddeti azalıyor ve inflamatuvar belirteçlerde düzelleme kaydedilirse, oral beslenme tolere edildiği gibi erken (24 saat içinde), az yağlı ve yumuşak beslenme şeklinde başlanabilir.^{16,43,44}

MSAP ile SAP'li bazı hastalarda, gastroduodenal enflamasyona ve/veya gastrik çıkış darlığına yol açan sıvı koleksiyonlarına bağlı lümeninde kompresyon sonucu postprandiyal ağrı, bulantı veya kusma nedeniyle oral beslenme tolere edilemeyebilir. Bu hastalar, 5. güne kadar oral diyeti tolere edemezlerse enteral beslenme gerekebilir. Bununla birlikte lokal komplikasyonlar düzelmeye başladığında, oral beslenme tolere edildiği şekilde başlatılabilir.

Oral Beslenme

AP'li hastalarda randomize çalışmaların değerlendirildiği sistematik bir derlemede, gecikmiş oral beslenmeyle karşılaştırıldığında erken oral beslenmenin (hastaneye yatıştan sonra ≤48 saat), yan etkileri artırmadığı veya semptomları şiddetlendirmedeği gözlenmiştir.⁴⁵ MAP ve MSAP'li hastaları içeren 7

çalışmanın 4'ünde erken oral beslenme, hastanede kalış süresinin kısalması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak SAP'de farklı sonuçlar bildirilmiştir. SAP'li hastalarda, erken dönem (ilk 24 saat) oral beslenmeyle, geç dönem (72 saat sonra) oral beslenmenin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada gruplar arasında klinik açıdan bir üstünlük olmadığı görülmüştür.⁴⁶ Parenteral beslenme ve geç dönem oral beslenmenin, (48 saatten sonra) erken beslenmeyle (ilk 48 saat) karşılaştırıldığı çalışmalarda, enfekte nekroz, organ yetmezliği, hastanede yatış süresi ve mortalite oranları açısından erken oral beslenmenin üstün olduğu görülmüştür.^{47,48}

Enteral Beslenme

Oral beslenmeyi tolere edemeyen MSAP'li ve SAP'li hastalarda parenteral beslenme yerine enteral beslenme önerilmektedir.^{4,16,17,49} Enteral tüp ile besleme gereksinimi olan şiddetli veya nekrotizan pankreatit öngörülen hastalarda nazal yol ile bir beslenme tüpü doğrudan mideye (nazogastrik) veya bir jejunale besleme tüpü Treitz ligamanının ötesine (nazojejunal) radyolojik veya endoskopik yöntemlerle yerleştirilerek beslenme sağlanabilir. Bunun yanı sıra oral alımı mümkün olmayan, yoğun bakım koşullarında izlenen, organ yetmezliği veya SIRS tablosundaki hastalarda da enteral beslenme tercih edilebilir. Nazogastrik ile nazojejunal beslenmeyi karşılaştıran 2 kontrollü çalışmada, gruplar arasında APACHE II skorları, CRP düzeyleri, ağrı veya analjezik gereksinimleri açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.^{50,51} Bununla birlikte nazogastrik tüp ile beslenmeyi, parenteral beslenme ile karşılaştıran bir başka küçük çalışmada, nazogastrik tüp ile beslenen grupta artmış pulmoner ve total komplikasyonlar kaydedilmiştir.⁵²

Enteral beslenme, bağırsak bariyerinin korunmasına yardımcı olur ve bakteriyel translokasyonu önler. Enteral beslenmenin parenteral beslenmeye göre başka bir avantajı, vasküler enfeksiyonlar gibi venöz erişim ile ilişkili komplikasyonlara neden olmamasıdır. Sekiz çalışmanın derlendiği bir metaanalizde, enteral beslenmenin parenteral beslenme alanlara kıyasla; mortaliteyi, çoklu organ yetmezliğini, sistemik enfeksiyonları ve cerrahi ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.^{53,54}

AP'de pankreatik enzimlerde azalma nedeniyle yüksek proteinli, az yağlı, yarı elementer besleme formülleri enteral solüsyon olarak tercih edilmelidir. Saatte 20-25 cc'den başlanıp hastanın tolere ettiği ölçüde artırılarak günlük gereksinime (25 kcal/kg ideal vücut ağırlığı) ulaşılabılır. Karın ağrısı, kusma, şişkinlik veya ishal gibi enteral beslenmenin tolere edilemediği durumlarda beslenme kesilebilir.

Parenteral Beslenme

Parenteral beslenme, sadece enteral beslenmeyi tolere edemeyen veya enteral beslenmede hedeflenen orana 48-72 saat içinde ulaşamayan hastalara başlanmalıdır çünkü enteral beslenmeye ek olarak parenteral beslenme kullanımı zararlı etkilere neden olabilir.⁵⁵ Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, parenteral beslenme alan hastalarda daha yüksek oranda, mortalite, yoğun bakım ilişkili enfeksiyon ve renal replasman gereksinimi bildirilmiştir.^{55,56}

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

AP'li hastalarda, tipi (interstisyel veya nekrotizan) veya hastalık şiddeti (hafif, orta veya şiddetli) ne olursa olsun profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.^{4,33} SAP'li hastalarda dahi profilaktik antibiyotiklerin klinik yararlarının değerlendirildiği çalışmalarda, herhangi bir iyileşme görülmemiştir. Ayrıca bu çalışmalar, profilaktik antibiyotiklerle tedavi edilenlerin, profilaktik antibiyotiklerle tedavi edilmeyenlere göre mortalite (%9'a karşı %0, p=0,043) ve morbidite (%36'ya karşı %5, p=0,002) oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.^{57,58}

AP'li hastaların %20'sinde ekstrapankreatik bir enfeksiyon (kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları) gelişir.⁵⁹ Ekstrapankreatik enfeksiyonlar, mortalitede artış ile ilişkilidir.²² Bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde, enfeksiyonun kaynağı belirlenirken bir yandan da antibiyotiklere başlanmalıdır. Kültürlerin negatif olarak sonuçlanması ve herhangi bir enfeksiyon kaynağı tanımlanamaması hâlinde antibiyotikler kesilmelidir.

DİĞER TEDAVİLER

Pentoksifilin - Seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, AP tedavisinde ro-

lünü belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır. Randomize, az hasta sayısına sahip SAP'li 28 hastalık bir çalışmada, tanıdan sonraki 72 saat içinde veya taburcu oluncaya kadar 72 saat içinde pentoksifilin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, yoğun bakımda yatan hasta (0 karşı 4 hasta) ve 4 günden uzun süre hastanede yatan hasta (2'ye karşı 8 hasta) sayılarının pentoksifilin kullanan hasta grubunda daha az olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte 2 grup arasında, dolaşımdaki tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) seviyeleri de dâhil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.⁶⁰

Somatostatin ve analogları - Sindirim enzimlerinin aktivasyonuna ikincil olarak pankreasın otolizi AP'nin patogenezi oluşturur. Pankreatik enzim salgılarının güçlü bir inhibitörü olan somatostatin, oddi sfinkterinin aktivitesini önleyebilir, oddi sfinkteri bazal basıncını önemli ölçüde azaltabilir, retikuloendotelial sistemi uyarabilir, gastrointestinal mukozal hücrelerini ve hepatositleri koruyabilir ve insan pankreatik periasinar miyofibroblastlarda TNF- α ile indüklenen interleukin (IL)-6 salgısını azaltmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda somatostatinin, AP'de gelişen komplikasyon oranları, mortalite, pankreatik fistül ve enterokutanöz fistül üzerine etkisinin olmadığı yönünde veriler bulunmaktadır.⁶¹⁻⁶⁵ Ayrıca endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) sonrası pankreatitin (PEP) önlenmesinde, etkinliğine yönelik de farklı sonuçlar bildirilmiştir.⁶⁶⁻⁷⁰ Bu yüzden mevcut veriler ışığında, AP'nin rutin tedavisinde ve PEP'nin önlenmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir.

Antifungaller - Profilaktik veya terapötik antibiyotiklerle birlikte profilaktik antifungal tedavi (flukonazol, vs.) önerilmemektedir.⁴ Mantar enfeksiyonları, nekrotizan PEP yaklaşık %9'unda görülür. Bununla birlikte, daha yüksek oranda mortalite ile ilişkili olup olmadıkları açık değildir.⁷¹

Proteaz inhibitörleri - AP tedavisinde proteaz inhibitörlerinin rolü belirsizliğini korumaktadır. Metaanalizler, proteaz inhibitörlerinin SAP'li hastalarda mortalitede sadece marjinal azalma sağladığını göstermektedir. Arteriyel uygulama başka bir dezavantajdır.⁷²⁻⁷⁴ Şu an için rutin uygulamada önerilmemektedir.

Probiyotikler - Son yıllarda probiyotiklerin kullanımı ile ilgili veriler fazlalaşmasına rağmen etkinliğinin sınırlı olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır. Besselink ve ark. tarafından yayınlanan en büyük çift kör RKC'de, probiyotik profilaksinin enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmadığı, daha yüksek bağırsak iskemisi insidansı (9/153'e karşı 0/145, p=0,004) ve daha fazla mortalite (risk oranı (RR)=2,53, %95 CI=1,22-5,25) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁷⁵ Gou ve ark.nın sistematik bir derleminde de probiyotiklerin, pankreatik enfeksiyon oranlarını, hastanede yatış süresini veya mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir.⁷⁶

Düşük molekül ağırlıklı heparinler - Pankreatik dolaşımda, endotelial hücrelerin hasarı, çamur oluşumu ve staz ile ilişkili tromboz AP seyrinde asinüslerde mukoid şişlik kadar erken bir olaydır. Hasar çevreden başlar ve merkeze doğru uzanır. Fibrin, trombüsün distal kısmında birikir. Faktör Xa, protrombinin trombine dönüşümünü katalize eder ve fibrin pıhtı oluşumuna neden olur. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), antitrombin III'e (ATIII) bağlanan ve aktivitesini hızlandıran bir moleküldür. ATIII'ü aktive ederek, pıhtılaşma faktörleri Xa ve IIa'nın inhibisyonunu güçlendirir. Heparin-ATIII kompleksi, tripsin ve kimotripsin aktivitesini azaltır ve tripsinojen aktivasyonunu inhibe eder. Heparinin antiinflamatuvar özellikleri antikoagulan aktivitesinden farklıdır. Heparin, inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine ve vasküler endotelial hücrelere lökosit adezyonunu azaltır.⁷⁷

DMAH'lerin, Endotelin-1 (ET-1), TNF- α ve IL-6'yı down regüle ettiği ve mikrotromboz oluşumunun azalmasına yol açarak mikrosirkülasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.⁷⁸ Ayrıca heparin pankreas enzimlerini inhibe eder ve hastalık seyri sırasında pankreas rejenerasyonunu hızlandırır.⁷⁹ AP tedavisinde, heparinin koruyucu etkisi üzerine deneysel ve klinik çalışmalar vardır. Qiu ve ark. SAP'li sıçanlarda, DMAH'nin pankreatik ensefalopati gelişimi üzerinde koruyucu etkisini göstermiştir.⁸⁰ Başka bir çalışmada, DMAH'lerin TNF- α ve ET-1'i azalttığı ve SAP'li sıçanlarda morfolojik değişiklikler ve vasküler akış üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁸¹ Lu ve ark.nın 256 SAP'li hastada

pankreatik ensefalopatinin önlenmesine yönelik çalışmalarında, DMAH'lerin pankreatik ensefalopati insidansını önemli ölçüde azalttığını ve SAP'de sağkalım oranını artırdığını göstermişlerdir.⁸² Yine Lu ve ark.nın SAP'li hastalar üzerindeki bir diğer çalışmasında, DMAH'lerin mortalite oranlarını azalttığı bildirilmiştir.⁸³ Tozlu ve ark.nın MSAP ve SAP'li hastalarda DMAH kullanımına yönelik RKÇ'sinde, mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmesi de lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğuna dair veriler bulunmaktadır.⁸⁴

ETİYOLOJİYE GÖRE TEDAVİLER

Hipertrigliserideminin Tedavisi

Hipertrigliseridemi, aşırı alkol kullanımı ve kötü kontrol edilen diyabet dâhil olmak üzere primer ve sekonder lipid metabolizma bozuklukları olan hastalarda görülür.⁸⁵ Trigliserid seviyesinin 1000 mg/dL ve 2000 mg/dL'den daha yüksek olduğu durumlarda, AP riski sırasıyla %5 ve %15 olarak bildirilmektedir.⁸⁶ Yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışmada, trigliserid düzeylerinde hafif bir artışın bile duyarlı hastalarda artmış AP riski ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁸⁷ Bir diğer prospektif çalışmada, hipertrigliseridemiye bağlı AP'li hastalarda SAP riskinin daha yüksek olduğu ve yoğun bakım ihtiyacının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁸⁸ Ciddi trigliserid yüksekliği olan hastalarda, trigliserid düzeyinin 200 mg/dL'nin altında tutulmasının AP nüks riskini anlamlı olarak azalttığı bildirilmektedir.⁸⁹

AP'ye neden olan trigliserid eşik değeri, Amerika Gastroenteroloji Cemiyeti (AGA) ve Endokrin Derneği tarafından en az 1000 mg/dL ve Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Arterioskleroz Derneği tarafından en az 885 mg/dL olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılan sistematik bir derlemeden elde edilen doğal bir sonuç, hipertrigliserideminin neden olduğu AP'nin diğer etiyolojilere kıyasla anlamlı derecede daha şiddetli olabileceği yönündedir.⁹⁰

Hipertrigliseridemiye bağlı AP'de, diğer AP etiyolojilerinde olduğu gibi başlangıç tedavisini sıvı replasmanı ve ağır palyasyonu oluşturur. Hipertrigliseridemiye yönelik ana tedavi yöntemleri ise aferez ve insülidir. Bununla birlikte etkinliklerini karşılaştıran

randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Bu hastalar için başlangıç tedavisine yaklaşım, AP'nin şiddetine ve endişe verici klinik özelliklerine göre planlanabilir. Eğer hastanın klinik bulguları arasında; hipokalsemi, laktik asidoz ve SIRS belirtileri veya organ yetmezliği bulguları varsa doğrudan aferez terapötik plazma değişimi (TPD) uygulanabilir.⁹¹ MAP'li ya da TPD'yi tolere edemeyen hastalarda trigliserid düzeyleri <500 mg/dL olana kadar intravenöz insülin tedavisi uygulanabilir.

Aferez - Aferez, herhangi bir bileşeni ayırmak için kanı tıbbi bir cihazdan geçirme ve kalan bileşenleri vücuda geri verme işlemidir. Hipertrigliseridemili hastalarda TPD işlemi, plazmanın çıkarılmasını ve bir kolloid çözelti (Albümin veya plazma) ile değiştirilmesini içerir. Hipertrigliseridemili hastalarda, TPD'de kullanılan replasman sıvılarını (albümin ve taze donmuş plazmayı) karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. TPD'nin hipertrigliseridemiye bağlı AP veya mortalite gibi diğer klinik önemli uç noktaların şiddetini azaltmadaki etkinliği belirlenememiştir. TPD ile tedavi edilen 20 hastanın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, mortalite veya sistemik komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır.⁹²

İnsülin - Şiddetli hipertrigliseridemi ile ilişkili SAP'de insülin tedavisinin amacı, yağ asitlerinin stresle ilişkili salgılanmasını adipositlerde tersine çevirmek, adipositlerde hücre içi trigliserid oluşumunu teşvik etmek ve sıklıkla ortamdaki insüline duyarlı hücrelerde yağ asidi metabolizmasını indüklemektir. İnsülin, şilomikronun ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein, gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüşümünü hızlandıran bir enzim olan lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak serum trigliserid düzeylerini düşürür.^{93,94} İnsülin ayrıca adipositlerde bulunan trigliseridin parçalanmasını ve serbest yağ asitlerinin dolaşıma serbest bırakılması için anahtar enzim olan hormon duyarlı lipazı da inhibe eder. Hipertrigliseridemi sıklıkla kontrolsüz diyabeti olan hastalarda ortaya çıktığından, insülin hem trigliserid hem de glikoz seviyelerini düşürebilir. Bu bağlamda, diyabetik ketoasidoz tedavisinde olduğu gibi kan glikozunu 150-200 mg/dL düzeyinde tutacak şekilde, kanda yüksek insülin seviyesini ve hastayı hipoglisemiden

koruyan gereğinde dekstrozlu solüsyonlarla desteklenen tedavi uygulanabilir. İntravenöz insülin, şiddetli hipertrigliseridemi vakalarında subkütan insülininden daha etkilidir ve titrasyonu subkütan insülin uygulamasından daha kolaydır.⁹⁵⁻⁹⁷ Trigliserid düzeyleri 500 mg/dL'nin altına düştüğünde insülin tedavisi sonlandırılabilir.

Diğer tedaviler - Standart heparin ve hemofiltrasyon tedavileri de hipertrigliseridemiye bağlı AP'de kullanılmıştır fakat kullanımı ve etkilerine yönelik veriler sınırlıdır.⁹⁸⁻¹⁰¹

Biliyer Pankreatit Tedavisi

Acil ERCP kolanjit ile komplike olmayan sadece koleliaz durumunda önerilmemektedir. Kolanjit ile komplike olan safra taşı ilişkili AP'de acil ERCP (24 saat içinde) için evrensel bir görüş birliği bulunmaktadır.^{4,33,102} Biliyer AP'de erken ERCP'yi değerlendiren 8 RKÇ'nin metaanalizi, acil ERCP'nin mortalite ve organ yetmezliği dâhil klinik sonuçları iyileştirmede yönündedir.³⁰

Kalıcı tıkanıklığı olan ve kolanjit olmayan akut biliyer AP'li hastalarda acil olmayan ERCP'nin ne zaman yapılması gerektiği kararını belirleyecek veriler sınırlıdır. Cochrane analizi, ERCP'nin 72 saat içinde gerçekleştirilmesi gerektiği sonucuna varmıştır.¹⁰² Lee ve ark.nın acil ERCP (<24 saat) veya erken ERCP (24-72 saat) ile tedavi edilen kolanjit olmadan biliyer obstrüksiyonu olan 73 biliyer AP'li hastanın retrospektif değerlendirmesinde, ERCP zamanlamasının hastane yatış süresi (5,9'a karşı 5,7 gün, p=0,174), ERCP sonrası komplikasyonlar (%15'e karşı %2,6, p=0,113) ve pankreatite bağlı komplikasyonlar (%2,6'ya karşı %5,8) üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı yönündedir.¹⁰³ Amerika Gastroenteroloji Cemiyetinin pratik ve bilgilendirici önerileri ışığında ERCP müdahale zamanlamasının taşın kendiliğinden geçişine izin vermek amacıyla 24 saatten kısa olmamasına, uzun süreli biliyer tıkanıklığın oluşmasına izin vermemek amacıyla da 48 saatten uzun olmamasını sağlamak etkin görünmektedir.

Çalışmalar biliyer AP'li hastalarda kolesistektominin, nüks ve safra taşı ile ilişkili diğer komplikasyon risklerini azalttığı yönündedir.^{104,105} Bunun yanı sıra aynı dönemde kolesistektominin, biliyer ilişkili komplikasyonları önlemesi ve maliyet açısından daha

etkin olduğu bir RKÇ'de gösterilmiştir.¹⁰⁶ Bu yüzden komplike olmamış MAP vakalarında, Amerika Gastroenteroloji Cemiyeti de aynı yatışta kolesistektomiye desteklemektedir.^{4,30,33} MSAP ve SAP vakalarında ise kolesistektominin 6 hafta geciktirilmesinin, morbiditeyi ve mortaliteyi azalttığı yönünde veriler bulunmaktadır.³⁰ Ameliyat için uygun olmayan vakalarda ise ERCP ile sfinkterotomi uygulaması, tekrarlayan AP riskini azaltmakta fakat diğer biliyer komplikasyon oranlarını azaltmamaktadır.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Pankreatitin Önlenmesi

PEP insidansında 2000 yılından sonra artış gözlemlenmektedir.¹¹⁰ Bu artış ön planda, ERCP uygulamasının diagnostik bir yaklaşımdan ziyade terapötik bir tedavi yöntemi olarak yaygınlaşmasına bağlanabilir. RKÇ'ler, metaanalizler ve sistematik derlemeler göstermektedir ki rektal yolla uygulanan steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) (diklofenak veya indometasin); ılımlı, orta ve şiddetli PEP sıklığını azaltmaktadır.^{111,112} Yapılan çalışmalar oral NSAİİ'lerin, PEP'i önlemede etkin olmadığı yönündedir.¹¹³⁻¹¹⁵ Ayrıca retrospektif bir çalışmada, ERCP öncesi yüksek volümde sıvı replasmanının, orta ile şiddetli PEP'e karşı bağımsız bir koruyucu faktör ve hastanede daha kısa yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶ Son metaanaliz ve RKÇ'ler, PEP gelişimini ve orta ile şiddetli PEP'i önlemede ERCP öncesi ringer laktat kullanımını desteklemektedir.¹¹⁷⁻¹²⁰ Bir diğer RKÇ'de; rektal indometasin ve ringer laktat kombinasyonu, plasebo ve normal salin kombinasyonu ile karşılaştırıldığında yüksek riskli hastalarda PEP riskini azalttığı gösterilmiştir.¹²¹ Bunun dışında PEP'i önlemeye yönelik farklı ajanların (allopürinol, kortikosteroidler, somatostatin, heparin, nitrogliserin, vs.) ise anlamlı bir etkiye sahip olmadıkları yönünde veriler bulunmaktadır.^{69,122-127}

KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

MSAP veya SAP'li hastalarda ilk başvurudan 72 saat sonra, sepsis belirtileri veya klinik bozulma varsa pankreatik veya ekstrapankreatik nekroz ve lokal komplikasyonların varlığını değerlendirmek için kontrastlı abdominal BT ile görüntüleme önerilmektedir.

Lokal Komplikasyonlar

AP'nin lokal komplikasyonları arasında peripankreatik sıvı toplanması, pankreatik psödokist, akut nekro-

tik kolleksiyon (ANK) ve duvarlı nekroz [walled-off necrosis (WON)] bulunur.¹⁷ Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları ve akut nekrotik koleksiyonlar, pankreatit başladıktan sonra 4 haftadan daha kısa sürede gelişebilirken, pankreatik psödokist ve WON genellikle AP'nin başlamasından 4 hafta sonra ortaya çıkar.

Akut peripankreatik sıvı toplaması - Sıvı koleksiyonları, genellikle PEP erken evresinde gelişir. Akut peripankreatik sıvı koleksiyonları iyi tanımlanmış bir duvara sahip değildir, genellikle asemptomatik kalır ve drenaj ihtiyacı olmadan kendiliğinden düzeler. İnterstisyel pankreatitli hastalarda yapılan bir çalışmada, çoğu akut sıvı birikiminin 7-10 gün içinde düzeldiği ve bu hastaların sadece %6,8'inde pankreas psödokistlerinin geliştiği görülmüştür.¹²⁸

Pankreas psödokisti - Pankreas psödokisti genellikle pankreasın dışında, az nekrozlu veya nekroz içermeyen, iyi tanımlanmış bir inflamatuvar duvarı olan, kapsüllenmiş bir sıvı topluluğudur. Pankreas psödokistleri, genellikle pankreasta interstisyel ödemin başlamasından sonraki 4 haftanın ardından ortaya çıkar. Ultrasonla görüntülense bile kontrastlı BT ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel bir görüntüleme yöntemi ile kistik bir neoplazi, psödoanevrizma veya duplikasyon kistinden ayırt edilmesi önemlidir. WON'u basit psödokistlerden ayırmak için, MRG'nin tanısal doğruluğu BT ile karşılaştırıldığında daha üstündür.¹²⁹⁻¹³¹ Bununla birlikte herhangi bir görüntüleme yöntemi ile tespit edilen kistik lezyonun, tanısal açıdan değerlendirilmesinde endoskopik ultrasonografik genellikle yeterlidir ve ek görüntüleme gerekli olmayabilir. Pankreatik psödokist, kesitsel görüntülemeye şunları içerir:

- Genellikle yuvarlak veya oval şekilde ve iyi sınırlanmıştır,
- Tipik olarak ekstra pankreatiktir,
- Sıvı yoğunluğu homojendir,
- Sıvı içinde sıvı olmayan bileşen yoktur,
- Sıvıyı tamamen içine alan, iyi tanımlanmış bir duvar bulunur,
- Kist boşluğunda iç septa bulunmaz.

Pankreas psödokisti tespit edilen hastalarda destek tedavi olarak, nazooenteral beslenme (ağrı palyasyonu ve beslenme desteği için), proton pompa

inhibitörü (gastrik asit sekresyonunu azaltır ve pankreas yanıt olarak salgılanan bikarbonat sekresyonunu azaltır) başlanabilir. Drenaj, semptomatik olan hızla büyüyen psödokistleri olan veya medikal tedavi ile düzelmeyen, psödokistin enfekte olması nedeniyle sistemik hastalığı olan hastalar için endikedir.¹³¹ Günümüzde endoskopik ve daha az sıklıkla perkütan drenaj yaklaşımları cerrahi tekniklerin yerini almıştır. Endoskopik drenaj için kist olgun olmalı (iyi tanımlanmış duvar), mide duvarı ya da duodenuma komşu yapıda ve 6 cm'den büyük olmalıdır. Endoskopik olarak pankreas psödokistlerinin müdahalesi 2 şekilde olabilir;

1. Gastrik veya duodenum duvarından kanal oluşturulmasıyla kistin erişilmesi ve daha sonra balon dilatasyonu yapılarak bir veya daha fazla stentin yerleştirilmesine dayanan transmural drenaj,

2. Pankreas kanalı ile ilişkili kistleri boşaltmak için pankreasa stent (pankreas sfinkterotomisi ile ya da olmadan) yerleştirmeye dayanan transpapiller drenaj.

Genel olarak olgun pankreatik sıvı koleksiyonlarının, endoskopik yöntemler ile başarısı %90'ın üzerindedir. İşleme bağlı; %10-15 morbidite, %70-80 rezolüsyon ve %10-15 nüks oranları bildirilmektedir.¹³²⁻¹³⁵ Endoskopik drenaj yöntemleri; daha düşük morbidite, hastanede daha kısa yatış süresi ve daha kısa süreli kateter kalışı sağlaması nedeniyle perkütan drenaj yöntemlerinin yerini almıştır. Perkütan drenaj, retroperitoneal sıvı koleksiyonlarını açmak ve olgunlaşmamış veya endoskopik erişimin mümkün olmadığı operasyonel debridmandan önce sepsisli hastaların stabilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılabilir.¹³⁶⁻¹³⁸ Bu durumda perkütan kateter drenajı, cerrahi debridmana maruz kalamayacak kadar stabil olmayan hastalar için bir köprü tekniği olarak hizmet etmekle birlikte, bazı hastalar içinse tek başına tedavi yöntemidir.¹³⁹⁻¹⁴¹

ANK ve WON - Nekrotizan pankreatit, hem pankreas hem de peripankreatik dokuları içeren nekroz olarak kendini gösterebilir. Nekroz, değişken miktarda sıvı ve nekroz içeren fakat bir duvara sahip olmadan ANK tarzında olabildiği gibi olgun, kapsüllenmiş pankreatik ve/veya peripankreatik nekrozdan oluşan tanımlanabilir bir duvar ile karakterize WON şeklinde de karşımıza çıkabilir. Hem ANK hem de WON baş-

langıçta sterildir ancak enfekte olabilir. WON kesitsel görüntülemelerde şunları içerir:

- Değişen lokalizasyon ile sıvı ve sıvı olmayan yoğunluğa sahip heterojen sıvı koleksiyonudur,
- Sıvı koleksiyonunu tamamen içine alan iyi tanımlanmış bir duvar bulunur,
- Pankreas içi ve/veya pankreas dışı bölgede bulunabilir,
- Kist boşluğunda iç septa bulunmaz.

WON tedavisi için perkütan drenaj, endoskopik transmural drenaj ve minimal invaziv retroperitoneal nekrozektomi dâhil minimal invaziv teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerin, enfekte ve/veya semptomatik WON'un endoskopik drenajının klinik başarısı açısından, minimal invaziv cerrahi kadar etkili olduğu görülmektedir.¹⁴² Bununla birlikte, endoskopik yaklaşım grubunda, daha düşük pankreatik fistül ve hastane yatış süresi oranları kaydedilmiştir.² Bunun yanı sıra SAP'li 35 hastanın prospektif uzun süreli takibinde, endoskopik yaklaşım grubunda daha düşük diyabet ve ekzokrin yetmezliği ve daha düşük hastane geri kabul oranlarının izlendiği görülmüştür.¹⁴³ Plastik çift pigtail stentler kullanılarak WON'un suboptimal drenajının zorluğu, yeni tasarlanmış lümen metal stentler (LAMS) kullanılarak son zamanlarda aşılmıştır. LAMS'ler %90'ların üzerinde teknik başarıya sahiptir ve birçok çalışmada klinik etkinliği gösterilmiştir.^{11,144-149} LAMS'ye bağlı komplikasyonlar; kanama (%1-7), perforasyon (%1-2), stent göçü (%1-6) ve enfeksiyondur (%1-11).¹⁵⁰ Endoskopik drenaj yapılan 60 hastanın RKÇ'sinde, LAMS veya çift pigtail plastik stentler kullanılmış olup, klinik başarı açısından 2 grup arasında hiçbir fark görülmemiştir. Bununla birlikte stent ile ilişkili advers olaylar, LAMS kullanımında (%32,3) çift pigtail plastik stent kullanımına (%6,9) kıyasla daha yüksek olarak görülmüştür.¹⁵¹ LAMS ile advers olayları en aza indirmek için WON tamamen veya kısmen çözülmüşse, hastalar 3-4 hafta içinde değerlendirilip stentleri çıkarılmalıdır. WON kısmen çözülmüşse, LAMS'nin, çift pigtail plastik stentlerle değiştirilmesi tavsiye edilir çünkü bu hastaların çoğu bağlantısız kanal sendromu geliştirme riski altındadır.

Akut Pankreatitte Cerrahi Tedavi Endikasyonları

Konvansiyonel endikasyonlardan anjiyoembolizasyona uygun olmayan hemorajiler, bağırsak infarktüsü ve perforasyonu mutlak cerrahi endikasyonlardır. SAP, viseral ve retroperitoneal ödem nedeniyle abdominal kompartman sendromu için bir risk faktörüdür.¹⁵² Ameliyat dışı tedavinin başarısız olması durumunda cerrahi olarak karın dekompresyonu gerekebilmektedir. Diğer cerrahi debridman ve dekompresyon endikasyonları; enfekte pankreatik nekroz, kronik düşük dereceli ateş, bulantı, letarji ve anoreksi ile karakterize olan semptomatik steril nekrozdur. Pankreas debridmanının amacı, canlı pankreas dokusunun korunması, sonuçta oluşabilecek pankreatik fistüllerin kontrol edilmesi ve yabancı organ hasarının sınırlandırılması sırasında tüm ölü pankreatik ve peripankreatik dokuları çıkarmaktır.¹⁵³ **Tablo 5'**te cerrahi tedavi endikasyonları özetlenmiştir.

Enfekte nekroz - Pankreas enfeksiyonu, akut nekrotizan pankreatitte morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Pankreas nekrozu olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde enfekte nekroz gelişir.¹⁵⁴ Nekroz derecesi ile enfeksiyon riski arasında bir ilişki yoktur. Enfeksiyon, nekrotizan pankreatit sırasında erken ortaya çıkabilse de daha sık geç dönemde (10 günden sonra) görülür.^{155,156} Enfeksiyonların çoğu (yaklaşık %75) bağırsak kaynaklı organizmalarla (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterococcus*) monomikrobiyaldir. Hastaneye yatıştan 7-10 gün sonra kötüleşen (klinik instabilite veya sepsis patofizyolojisi, artan beyaz kan hücre sayımı, ateş), pankreas veya ekstrapankreatik nekroz saptanan hastalarda enfekte nekroza şüphelenilmelidir.¹⁵⁷ Klinik olarak

TABLO 5: Akut pankreatitte cerrahi müdahale endikasyonları.

• Anjiyoembolizasyona uygun olmayan hemorajiler, bağırsak enfarktüsü ve perforasyonu
• Perkütan ya da endoskopik girişimlerle yeterli yanıt elde edilemeyen enfekte pankreatik nekroz, kronik düşük dereceli ateş, bulantı, letarji ve anoreksi ile karakterize olan semptomatik steril nekroz
• Abdominal kompartman sendromu
• Endovasküler yaklaşımın başarısız olduğu kanamalar
• Akut pankreatit sırasında gelişen bağırsak iskemisi veya akut nekrotizan kolesistit
• Peripankreatik bir koleksiyona uzanan bağırsak fistülü

enfeksiyon bulguları ve abdominal görüntüleme gaz içeren nekroz alanlarının varlığında pankreas ilişkili enfeksiyon düşünülmelidir. Aspirasyon ile kültür örnekleme yapılmadan antibiyotik tedavisine başlanabilir.^{158,159} Ampirik antibiyotik tercihi olarak, pankreatik nekroza penetre olabilen ajanlar (tek başına bir karbapenem; metronidazol gibi bir anaerobik ajan ile kombine edilmiş bir kinolon, seftazidim veya sefepim) kullanılmalıdır.^{160,161} Ek olarak, enfekte nekrozu olan bazı hastalar, herhangi bir müdahale gerekmeden klinik olarak iyileşir. Ancak WON olmayan enfekte nekrozlu bazı hastalarda geçici perkütan drenaj gerekebilir.

Steril nekroz - Aspire edilen materyal steril ise antibiyotikleri keser ve 4-6 hafta boyunca konservatif tedaviye devam edilebilir. Enfekte nekroz gelişimini önlemek için steril nekrozlu hastalarda, antibiyotik kullanılması önerilmez. Steril nekroz tedavi gerektirmez.

Enfeksiyon belirtisi olmayan (ateş, hipotansiyon, lökositoz) steril nekrozlu bir hastada müdahale endikasyonları (radyolojik, endoskopik veya cerrahi) şunları içerir.^{16,49}:

- AP'nin başlamasından 4 ile 8 hafta sonra kitle etkisine bağlı devam eden gastrik çıkış, bağırsak veya safra tıkanıklığı bulgularının varlığı.

- AP'nin başlamasından 8 hafta sonra kalıcı semptomların (karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık veya kilo kaybı) varlığı.

- AP'nin başlamasından 8 hafta sonra semptomatik (ağrı, tıkanıklık), bağlantısız kanal sendromu (pankreatik kanalın tam transeksiyonu) içeren nekrozlu koleksiyonlarda.

PERİPANKREATİK VASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Splanknik venöz tromboz - Splanknik ven trombozu (dalak, portal ve/veya superior mezenterik damarlar); AP'li hastaların %1 ile 24'ü arasında hastalık şiddetine ve görüntüleme yöntemine bağlı olarak tesadüfen saptanabilen bir komplikasyondur.¹⁶² Trombozun kendiliğinden çözülmesini sağlayabileceğinden, tedavide altta yatan pankreatite odaklanılmalıdır. Pankreas nekrozuna veya sıvı koleksiyonlarına kanama olasılığına rağmen pıhtının, portal veya superior mezenterik vene uzanması veya bağırsak perfüzyonu ve

karaciğerde perfüzyon bozukluğuna bağlı dekompanzasyon bulguları oluşturması hâlinde antikoagülasyona başlanmalıdır. AP'li hastalarda, kronik pankreatite bağlı splanknik ven trombozu olan hastaların aksine varis kanaması gibi komplikasyonlar nadirdir ve bu nedenle AP'li hastalarda profilaktik splenektomi önerilmez.¹⁶³

Psödoanevrizma - Psödoanevrizmalar AP'li hastalarda, açıklanamayan gastrointestinal kanama, hematokritte açıklanamayan bir düşüş veya peripankreatik koleksiyonunun ani artışlarında şüphelenilmesi gereken nadir ama ciddi bir komplikasyondur.

Abdominal kompartman sendromu - Abdominal kompartman sendromu, yeni başlayan organ yetmezliği bulgularına ek olarak karın içi basıncının devamlı olarak >20 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır. SAP'li hastalar; agresif sıvı replasmanı, peripankreatik inflamasyon, asit ve ileusun sebep olduğu doku ödemi nedeniyle karın içi hipertansiyon ve abdominal kompartman sendromu açısından yüksek risk altındadır.¹⁶⁴ Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, mesane basınçlarının seri ölçümleriyle olası abdominal kompartman sendromu açısından izlenebilir.¹⁶⁵

SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR

AP'li hastalar, altta yatan komorbiditelerin (koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı, vs.) alevlenmesi açısından da yüksek risk altındadır. Bu alevlenmelerin tedavisine ek olarak hastalar, alkol yoksunluğu ve hiperglisemi de dâhil olmak üzere diğer komplikasyonlar için de tedavi edilmelidir. AP tanısı alan hastalarda, ilk AP atağından sonra prediyabet ve diyabet gelişme riski bulunmaktadır. İlk kez AP atağı olan, 1.102 hastanın içinde olduğu 24 prospektif çalışmanın metaanalizinde, %15 vakada 12 ay içinde yeni tanı DM saptandığı gösterilmiştir.¹⁶⁶

ÖNEMLİ NOKTALAR

- AP'li hastalar özellikle ilk 24-48 saat içinde gelişebilecek organ yetmezliği ve diğer komplikasyonlar için yakın takip altında tutulmalıdır. Arteriyel oksijen saturasyonunu %95'in üzerinde tutmak için oksijen saturasyonu dâhil vital bulgular izlenmeli ve gereğinde ek oksijen desteği uygulanmalıdır. Oksijen

saturasyonu %90'dan düşükse veya klinik durumda kötüleşme izlenirse kan gazı analizi yapılmalıdır. Hipoksi; splintleme, atelektazi, plevral efüzyonlar, intrapulmoner şantların açılmasına veya akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) bağlı olabilir. Kalıcı veya ilerleyici hipoksisi olan hastalar, ventilatör desteği için yoğun bakım ünitesine nakil edilmelidir.

■ Saatlik idrar çıkışı >0,5-1 cc/kg/saat olacak şekilde takip edilmeli ve sıvı replasmanı buna göre ayarlanmalıdır.

■ Elektrolitler, ilk 48-72 saat içinde ve özellikle agresif sıvı replasmanı sırasında sık sık izlenmelidir. İyonize kalsiyum düşükse veya nöromusküler belirtiler varsa (Chvostek veya Trousseau'nun işareti) hipokalsemi düzeltilmelidir. Düşük magnezyum seviyeleri de hipokalsemiye neden olabilir ve düzeltilmelidir.

■ Serum glikoz düzeyi, şiddetli pankreatiti ve hiperglisemik durumu olan hastalarda (180-200 mg/dL'den daha fazla kan şekeri) gereğinde saatlik izlenmelidir. Hiperglisemi, parenteral beslenme tedavisi, azalan insülin salınımı, artmış glukoneogenez ve azalmış glikoz kullanımından kaynaklanabilir.

■ AP'li hastalarda ağrının kontrol altına alınması, hemodinamik instabilite açısından da önem arz etmektedir. AP'li hastalarda opioid ve opioid olmayan analjeziklerin, etkinlik ve güvenlik açısından birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

■ AP tanıli hastalarda enteral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanması, bağırsak bariyeri üzerinde koruyucu etkisi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi nedeniyle önemlidir. Hastada; ileus, bulantı veya kusma olmadığında, ağrı şiddeti azalıyorsa ve inflamatuvar belirteçlerde düzelme kaydedilirse, oral beslenme tolere edildiği gibi erken (24 saat içinde), az yağlı ve yumuşak beslenme şeklinde başlatılabilir. Parenteral beslenme, sadece oral ya da enteral beslenmeyi tolere edemeyen veya enteral beslenmede hedeflenen orana 48-72 saat içinde ulaşılmayan hastalara başlatılmalıdır çünkü enteral beslenmeye ek olarak parenteral beslenme kullanımı zararlı etkilere neden olabilir.

■ AP'li hastalarda, tipi (interstisyel veya nekrotizan) veya hastalık şiddeti (hafif, orta veya şiddetli)

ne olursa olsun profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.

■ DMAH'ler özellikle MSAP ve SAP'li hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkileri nedeniyle önerilmektedir.

■ Hipertrigliseridemiye bağlı AP'de, diğer AP etiyojilerinde olduğu gibi başlangıç tedavisini sıvı replasmanı ve ağır palyasyonu oluşturur. Hipertrigliseridemiye yönelik ana tedavi yöntemleri ise aferez ve insülinidir.

■ Acil ERCP; kolanjit ile komplike olmayan, sadece kolestazi olan AP'li hastalarda önerilmemektedir. Kolanjit ile komplike olan safra taşı ilişkili AP'de acil ERCP (24 saat içinde) için evrensel bir görüş birliği bulunmaktadır.

■ Komplike olmamış biliyer MAP vakalarında, aynı yatışta kolesistektomi önerilmektedir. Biliyer nedenli MSAP ve SAP vakalarında ise kolesistektominin 6 hafta geciktirilmesinin, morbiditeyi ve mortaliteyi azalttığı yönünde veriler bulunmaktadır.

■ ERCP öncesi rektal yolla uygulanan NSA-İ'ler ve intravenöz ringer laktat uygulamaları; ılımlı, orta ve şiddetli PEP sıklığını azaltmaktadır.

■ MSAP veya SAP'li hastalarda ilk başvurudan 72 saat sonra, sepsis belirtileri veya klinik bozulma varsa pankreatik veya ekstrapankreatik nekroz akla gelmelidir. Lokal komplikasyonların varlığını değerlendirmek için kontrastlı abdominal BT ile görüntüleme önerilmektedir.

■ Pankreas psödokistlerinde drenaj; semptomatik olan, hızla büyüyen psödokistleri olan veya medikal tedavi ile düzelmeyen, psödokistin enfekte olması nedeniyle sistemik hastalığı olan hastalar için endikedir.

■ WON tedavisi için perkütan drenaj, endoskopik transmural drenaj ve minimal invaziv retroperitoneal nekrozektomi dâhil minimal invaziv teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerin, enfekte ve/veya semptomatik WON'un endoskopik drenajının klinik başarısı açısından, minimal invaziv cerrahi kadar etkili olduğu görülmektedir.

■ Hastaneye yatıştan 7-10 gün sonra kötüleşen (klinik instabilite veya sepsis patofizyolojisi, artan

beyaz kan hücresi sayımı, ateş), pankreas veya ekstrapankreatik nekroz saptanan hastalarda enfekte nekrozdan şüphelenilmelidir.

■ AP'li hastalarda, splanknik venöz tromboz, psödoanevrizma ve abdominal kompartman sendromu gibi peripankreatik komplikasyonlar gelişebileceği akıld tutulmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ömer Burçak Binicier; **Tasarım:** Ömer Burçak Binicier; **Denetleme/Danışmanlık:** Damla Çağla Patır; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ömer Burçak Binicier, Damla Çağla Patır; **Analiz ve/veya Yorum:** Ömer Burçak Binicier, Damla Çağla Patır; **Kaynak Taraması:** Ömer Burçak Binicier, Damla Çağla Patır; **Makalenin Yazımı:** Ömer Burçak Binicier, Damla Çağla Patır; **Eleştirel İnceleme:** Damla Çağla Patır.

KAYNAKLAR

- Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1098-103. [Crossref] [PubMed]
- van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10115):51-8. [PubMed]
- Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* 2017;17(2):155-65. [Crossref] [PubMed]
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400-15;1416. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):302. [Crossref] [PubMed]
- Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 2002;25(4):411-2. [Crossref] [PubMed]
- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1994;330(17):1198-210. [Crossref] [PubMed]
- James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(5):330-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):54-62. [Crossref] [PubMed]
- Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17(7):491-7. [Crossref] [PubMed]
- Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, Hinton A, Conwell DL. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2017;46(4):482-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion.* 2020:1-5. [Crossref] [PubMed]
- Żorniak M, Beyer G, Mayerle J. Risk Stratification and Early Conservative Treatment of Acute Pancreatitis. *Visc Med.* 2019;35(2):82-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):435-41; quiz 442. [Crossref] [PubMed]
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;137(1):129-35. [Crossref] [PubMed]
- Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 1999;27(3):633-8. [Crossref] [PubMed]
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. [Crossref] [PubMed]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11. [Crossref] [PubMed]
- Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, Hansen MB. Mortality in alcohol and biliary acute pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36(4):432-4. [Crossref] [PubMed]
- Goyal H, Smith B, Bayer C, Rutherford C, Shelnut D. Differences in Severity and Outcomes Between Hypertriglyceridemia and Alcohol-Induced Pancreatitis. *N Am J Med Sci.* 2016;8(2):82-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1070-6. [Crossref] [PubMed]
- Huh JH, Jeon H, Park SM, Choi E, Lee GS, Kim JW, et al. Diabetes Mellitus is Associated With Mortality in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(2):178-83. [Crossref] [PubMed]
- Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(3):816-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Funnell IC, Borman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993;80(4):484-6. [Crossref] [PubMed]
- Heller SJ, Noordhoek E, Tenner SM, Ramagopal V, Abramowitz M, Hughes M, et al. Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas.* 1997;15(3):222-5. [Crossref] [PubMed]

25. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2081-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93(6):738-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Faghih M, Fan C, Singh VK. New Advances in the Treatment of Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):146-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg.* 2013;257(2):182-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(8):710-17.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1103-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(8):1220-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(13):2044-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-1101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part I: approach to early management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):410-6, quiz e56-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology.* 2002;2(2):104-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD Jr, Guenther A, Eagon PK, et al. Angiotensin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2287-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD009179. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Gülen B, Dur A, Serinken M, Karcioğlu Ö, Sönmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(2):192-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology.* 2013;13(3):201-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Sadowski SM, Andres A, Morel P, Schiffer E, Frossard JL, Platon A, et al. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(43):12448-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut.* 1988;29(10):1402-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Lakananurak N, Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World J Clin Cases.* 2020;8(9):1561-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 2007;26(6):758-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(7):517-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, Mann J, Conte ML, Saint S, et al. Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(12):883-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1983-93. [[PubMed](#)]
47. Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3948-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Song J, Zhong Y, Lu X, Kang X, Wang Y, Guo W, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(34):e11871. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132(5):2022-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):432-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(5):431-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg.* 2006;244(6):959-65; discussion 965-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004;328(7453):1407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(2):143-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365(6):506-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, Cahill NE, Wang M, Day AG, et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2691-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Lee HS, Lee SK, Park DH, Lee SS, Seo DW, Kim MH, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(6):450-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall SR, et al. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):107-112. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96(3):267-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Vege SS, Atwal T, Bi Y, Chari ST, Clemens MA, Enders FT, et al. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2015;149(2):318-20.e3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

61. Alvarez C, McFadden DW, Reber HA. Complicated enterocutaneous fistulas: failure of octreotide to improve healing. *World J Surg.* 2000;24(5):533-7; discussion 538. [Crossref] [PubMed]
62. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(3):237-45. [Crossref] [PubMed]
63. Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis-basic and clinical studies for three decades. *Curr Pharm Des.* 2011;17(16):1594-601. [Crossref] [PubMed]
64. Stevens P, Foulkes RE, Hartford-Beynon JS, Delicata RJ. Systematic review and meta-analysis of the role of somatostatin and its analogues in the treatment of enterocutaneous fistula. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(10):912-22. [Crossref] [PubMed]
65. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoie KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2000;232(3):419-29. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(1):1-7. [Crossref] [PubMed]
67. Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, et al. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2015;47(5):415-20. [Crossref] [PubMed]
68. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy.* 2014;46(10):851-6. [Crossref] [PubMed]
69. Hu J, Li PL, Zhang T, Chen JP, Hu YJ, Yu Z, et al. Role of Somatostatin in Preventing Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis: An Update Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2016;7:489. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Wang ZK, Yang YS, Cai FC, Wang YH, Shi XL, Ding C, et al. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(13):2403-8. [PubMed]
71. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1188-92. [Crossref] [PubMed]
72. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas.* 2004;28(4):369-73. [Crossref] [PubMed]
73. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(12):1287-93. [Crossref] [PubMed]
74. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1996;171(4):394-8. [Crossref] [PubMed]
75. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9613):651-9. Erratum in: *Lancet.* 2008;371(9620):1246. [Crossref] [PubMed]
76. Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014;18(2):R57. 9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
77. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):860-6. [Crossref] [PubMed]
78. Renzulli P, Jakob SM, Täuber M, Candinas D, Gloor B. Severe acute pancreatitis: case-oriented discussion of interdisciplinary management. *Pancreatol.* 2005;5(2-3):145-56. [Crossref] [PubMed]
79. Ceranowicz P, Dembinski A, Warzecha Z, Dembinski M, Cieszkowski J, Rembisz K, et al. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 4:103-25. [PubMed]
80. Qiu F, Lu XS, Huang YK. Protective effect of low-molecular-weight heparin on pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatic rats. *Inflamm Res.* 2012;61(11):1203-9. [Crossref] [PubMed]
81. Qiu F, Lü XS, Huang YK. Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(24):2260-3. [Crossref] [PubMed]
82. Lu XS, Qiu F, Li YX, Li JQ, Fan QQ, Zhou RG, et al. Effect of lower-molecular weight heparin in the prevention of pancreatic encephalopathy in the patient with severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39(4):516-9. [Crossref] [PubMed]
83. Lu XS, Qiu F, Li JQ, Fan QQ, Zhou RG, Ai YH, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study. *Asian J Surg.* 2009;32(2):89-94. [Crossref] [PubMed]
84. Tozlu M, Kayar Y, İnce AT, Baysal B, Şentürk H. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(1):81-7. [PubMed] [PMC]
85. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(5):649-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
86. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):195-203. [Crossref] [PubMed] [PMC]
87. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA* kaynak-71-2Intern Med. 2016;176(12):1834-42. [Crossref] [PubMed]
88. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(10):1497-503. [Crossref] [PubMed]
89. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Jacobson TA, Snipes RG, Horwitz RI, et al. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am J Med.* 2014;127(1):36-44.e1. [Crossref] [PubMed]
90. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatol.* 2016;16(4):469-76. [Crossref] [PubMed]
91. Ipe TS, Pham HP, Williams LA 3rd. Critical updates in the 7th edition of the American Society for Apheresis guidelines. *J Clin Apher.* 2018;33(1):78-94. [Crossref] [PubMed]
92. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(15):2272-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
93. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 1989;320(16):1060-8. Erratum in: *N Engl J Med* 1990;322(7):477. [Crossref] [PubMed]
94. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 1996;37(4):693-707. [Crossref] [PubMed]
95. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(5):458-61. [Crossref] [PubMed]
96. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
97. Mikhail N, Trivedi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in non-diabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med.* 2005;23(3):415-7. [Crossref] [PubMed]

98. Alagözülü H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):931-3. [Crossref] [PubMed]
99. Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. Heparina e insulina en el tratamiento de la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. Experiencia en 5 casos [heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases]. *Rev Med Chil.* 2001;129(12):1373-8. Spanish. [Crossref] [PubMed]
100. He WH, Yu M, Zhu Y, Xia L, Liu P, Zeng H, et al. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(9):772-8. [Crossref] [PubMed]
101. Jain D, Zimmerschied J. Heparin and insulin for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: case report. *ScientificWorldJournal.* 2009;9:1230-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
102. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009779. [Crossref] [PubMed]
103. Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography is not superior to early ERCP in acute biliary pancreatitis with biliary obstruction without cholangitis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0190835. [Crossref] [PubMed] [PMC]
104. Hwang SS, Li BH, Haigh PI. Gallstone pancreatitis without cholecystectomy. *JAMA Surg.* 2013;148(9):867-72. [Crossref] [PubMed]
105. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1096-103. [Crossref] [PubMed]
106. da Costa DW, Dijkstra LM, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Cost-effectiveness of same-admission versus interval cholecystectomy after mild gallstone pancreatitis in the PONCHO trial. *Br J Surg.* 2016;103(12):1695-1703. [Crossref] [PubMed]
107. Siegel JH, Veerappan A, Cohen SA, Kasmin FE. Endoscopic sphincterotomy for biliary pancreatitis: an alternative to cholecystectomy in high-risk patients. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(5):573-5. [Crossref] [PubMed]
108. Uomo G, Manes G, Laccetti M, Cavallera A, Rabbitti PG. Endoscopic sphincterotomy and recurrence of acute pancreatitis in gallstone patients considered unfit for surgery. *Pancreas.* 1997;14(1):28-31. [Crossref] [PubMed]
109. Welbourn CR, Beckly DE, Eyre-Brook IA. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gall stone pancreatitis. *Gut.* 1995;37(1):119-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
110. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):143-9. e9. [Crossref] [PubMed]
111. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, Conte ML, Cote GA, Cotton PB, et al; United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1231-9; quiz e70-1. [Crossref] [PubMed]
112. Vadalà di Prampero SF, Faleschini G, Panic N, Bulajic M. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1415-24. [Crossref] [PubMed]
113. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(6):1126-32. [Crossref] [PubMed]
114. Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I, Matsusaki S, Hisai H, Kawakami H, et al. No Benefit of Oral Diclofenac on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):3292-3301. [Crossref] [PubMed]
115. Kato K, Shiba M, Kakiya Y, Maruyama H, Omimami M, Fukunaga S, et al. Celecoxib Oral Administration for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Randomized Prospective Trial. *Pancreas.* 2017;46(7):880-6. [Crossref] [PubMed]
116. Sagi SV, Schmidt S, Fogel E, Lehman GA, McHenry L, Sherman S, et al. Association of greater intravenous volume infusion with shorter hospitalization for patients with post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1316-20. [Crossref] [PubMed]
117. Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):86-92. e1. [Crossref] [PubMed]
118. Park CH, Paik WH, Park ET, Shim CS, Lee TY, Kang C, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy.* 2018;50(4):378-85. [Crossref] [PubMed]
119. Wu D, Wan J, Xia L, Chen J, Zhu Y, Lu N, et al. The Efficiency of Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(8):e68-e76. [Crossref] [PubMed]
120. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Zhao G, Deng WG. Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution in Prevention of Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(3):e17-e26. [Crossref] [PubMed]
121. Mok SRS, Ho HC, Shah P, Patel M, Gaughan JP, Elfant AB, et al. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5):1005-13. [Crossref] [PubMed]
122. Cao WL, Yan WS, Xiang XH, Chen K, Xia SH. Prevention effect of allopurinol on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(9):e107350. [Crossref] [PubMed] [PMC]
123. Kwangern K, Tiyapattanaputi P, Wanitpukdeedecha M, Navicharern P. Can a single dose corticosteroid reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis? A randomized, prospective control study. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 4:S42-5. [PubMed]
124. Li S, Cao G, Chen X, Wu T. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(5):477-81. [Crossref] [PubMed]
125. Manolakopoulos S, Avgerinos A, Vlachogiannakos J, Armonis A, Viazis N, Papadimitriou N, et al. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):470-5. [Crossref] [PubMed]
126. Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(1):1-7. [Crossref] [PubMed]
127. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(1):23-9. [Crossref] [PubMed]
128. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):643-9. [Crossref] [PubMed]
129. Dhaka N, Samanta J, Kochhar S, Kalra N, Apasani S, Manrai M, et al. Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique? *World J Gastroenterol.* 2015;21(48):13403-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
130. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology.* 1997;203(3):773-8. [Crossref] [PubMed]

131. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(3):481-8. [Crossref] [PubMed]
132. Antillon MR, Shah RJ, Stiegmann G, Chen YK. Single-step EUS-guided transmural drainage of simple and complicated pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(6):797-803. [Crossref] [PubMed]
133. Hookey LC, Debroux S, Delhay M, Arvanitakis M, Le Moine O, Devière J, et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):635-43. [Crossref] [PubMed]
134. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, Tokar J, Rockoff T, De La Rue SA, et al. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy.* 2006;38(4):355-9. [Crossref] [PubMed]
135. Krüger M, Schneider AS, Manns MP, Meier PN. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts or abscesses after an EUS-guided 1-step procedure for initial access. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(3):409-16. [Crossref] [PubMed]
136. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223(3):603-13. [Crossref] [PubMed]
137. Baril NB, Ralls PW, Wren SM, Selby RR, Radin R, Parekh D, et al. Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg.* 2000;231(3):361-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
138. Ocampo C, Oria A, Zandalazini H, Silva W, Kohan G, Chiapetta L, et al. Treatment of acute pancreatic pseudocysts after severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(3):357-63. [Crossref] [PubMed]
139. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(4):969-75. [Crossref] [PubMed]
140. Mortelé KJ, Girshman J, Szejnfeld D, Ashley SW, Erturk SM, Banks PA, et al. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(1):110-6. [Crossref] [PubMed]
141. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatic necrosectomy: definitions and technique. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(3):436-9. [Crossref] [PubMed]
142. Yasuda I, Takahashi K. Endoscopic management of walled-off pancreatic necrosis. *Dig Endosc.* 2020. [Crossref] [PubMed]
143. Chandrasekaran P, Gupta R, Shenvi S, Kang M, Rana SS, Singh R, et al. Prospective comparison of long term outcomes in patients with severe acute pancreatitis managed by operative and non operative measures. *Pancreatol.* 2015;15(5):478-84. [Crossref] [PubMed]
144. Chandran S, Efthymiou M, Kaffes A, Chen JW, Kwan V, Murray M, et al. Management of pancreatic collections with a novel endoscopically placed fully covered self-expandable metal stent: a national experience (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):127-35. [Crossref] [PubMed]
145. Dhir V, Teoh AY, Bapat M, Bhandari S, Joshi N, Maydeo A, et al. EUS-guided pseudocyst drainage: prospective evaluation of early removal of fully covered self-expandable metal stents with pancreatic ductal stenting in selected patients. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(4):650-7; quiz 718.e1-5. [Crossref] [PubMed]
146. Rinninella E, Kunda R, Dollhopf M, Sanchez-Yague A, Will U, Tarantino I, et al. EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on an electrocautery-enhanced delivery system: a large retrospective study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2015;82(6):1039-46. [Crossref] [PubMed]
147. Shah RJ, Shah JN, Waxman I, Kowalski TE, Sanchez-Yague A, Nieto J, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):747-52. [Crossref] [PubMed]
148. Sharaiha RZ, Tyberg A, Khashab MA, Kumta NA, Karia K, Nieto J, et al. Endoscopic Therapy With Lumen-apposing Metal Stents Is Safe and Effective for Patients With Pancreatic Walled-off Necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(12):1797-1803. [Crossref] [PubMed]
149. Siddiqui AA, Adler DG, Nieto J, Shah JN, Binmoeller KF, Kane S, et al. EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections and necrosis by using a novel lumen-apposing stent: a large retrospective, multicenter U.S. experience (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2016;83(4):699-707. [Crossref] [PubMed]
150. Nabi Z, Basha J, Reddy DN. Endoscopic management of pancreatic fluid collections-revisited. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2660-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
151. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S, et al. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut.* 2019;68(7):1200-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
152. Haas B, Nathens AB. Surgical indications in acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(2):153-8. [Crossref] [PubMed]
153. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14:27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
154. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2379-400. [Crossref] [PubMed]
155. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986;91(2):433-8. [Crossref] [PubMed]
156. Bradley EL 3rd, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1991;161(1):19-24; discussion 24-5. [Crossref] [PubMed]
157. Haney CM, Kowalewski KF, Schmidt MW, Koschny R, Felinska EA, Kalkum E, et al. Endoscopic versus surgical treatment for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2429-2444. [Crossref] [PubMed] [PMC]
158. Kylänpää L, Rakonczay Z Jr, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflam.* 2012;2012:360685. [Crossref] [PubMed] [PMC]
159. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(4):401-10. [Crossref] [PubMed]
160. Baron TH, Morgan DE. Endoscopic transgastric irrigation tube placement via PEG for debridement of organized pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(4):574-7. [Crossref] [PubMed]
161. Clancy TE, Ashley SW. Current management of necrotizing pancreatitis. *Adv Surg.* 2002;36:103-21. [PubMed]
162. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42(6):924-31. [Crossref] [PubMed]
163. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg.* 2004;239(6):876-80; discussion 880-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
164. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, Bum-basirevic V, Milic N, Jeremic V, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC Surg.* 2010;10:22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
165. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1):159-69. [Crossref] [PubMed]
166. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63(5):818-31. [Crossref] [PubMed]