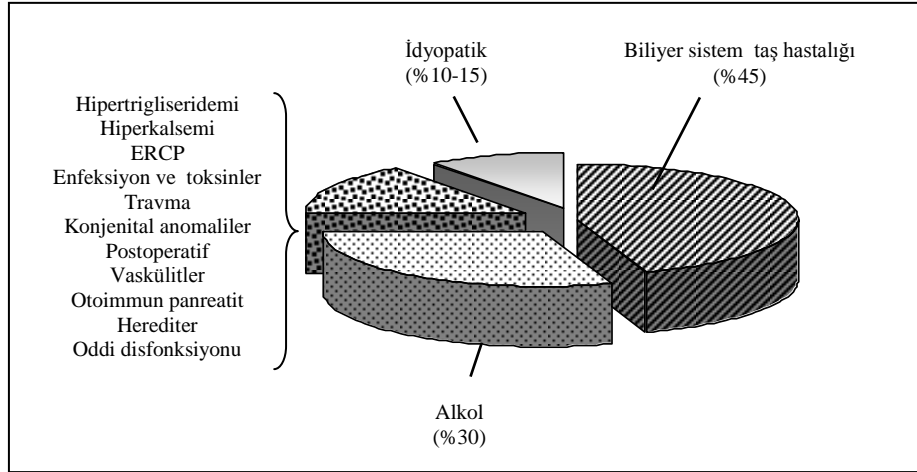


AKUT PANKREATİTTE ETYOLOJİ

Dr.Ahmet Dobrucalı

Akut pankreatite yol açtığı bilinen sebepler giderek artarken idyopatik pankreatit teşhisi koyulan vakaların sayısı da giderek azalmaktadır. Bilindiği gibi biliyer sistem taş hastalığı ve alkol, akut pankreatitte iki temel etyolojik faktör olma özelliğini sürdürmektedir. Safra taşları ve alkol birlikte akut pankreatit vakalarının %75 ila 90'ından sorumludur (Şekil-1). Bu iki ana etyolojik faktörden birinin diğerine üstünlüğü sosyoekonomik, etnik ve kültürel farklılıklara göre değişiklik gösterebilmektedir. Sedanter yaşam tarzının hakim olduğu toplumlarda, hiperlipidemi, diyabet ve hipotiroidi gibi metabolik bozuklukların varlığında etyolojide safra taşları ön planda yer alırken alkol tüketiminin belirgin olduğu toplumlarda, özellikle genç erişkinlerdeki pankreatitlerin etyolojisinde alkol önemli rol oynamaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde safra taşları akut pankreatit vakalarının %40-45'inde etyolojik faktör olarak görülürken alkol en sık görülen sebepler arasında ikinci sırada yer alır (%30-35). Diğer sebepler %10'dan az bir oranı oluştururken vakaların yaklaşık olarak 1/4'ünde etyolojik bir sebep bulunamaz (idyopatik pankreatit).



Şekil-1. Akut pankreatit etyopatogenezinde rol oynayan sebeplerin dağılımı

BİLİYER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI, MİKROLİTHİASİS VE SAFRA ÇAMURU

Safra taşları obstrüktif pankreatit sebepleri arasında en sık görülendir ve akut pankreatit vakalarının %40-45'inden sorumludur. Batı ülkelerinde bu sıklık %35'e kadar düşebilmektedir (1). Safra kesesinde taş olan hastaların sadece %3-7'sinde pankreatit gelişmekle birlikte kolesistektomi ve koledokun taşlardan temizlenmesinin pankreatit rekürrensini önlediği bilinmektedir.

Safra taşına bağlı pankreatitin kadınlarda fazla görülmesi safra taşının kadınlarda daha sık görülmesine bağlı olabilir ancak safra taşına bağlı pankreatit gelişme riski erkeklerde kadınlara göre rölatif olarak daha yüksektir (relatif risk 12'ye karşılık 25) (2). Küçük taşların (mikrolithiasis) sistik kanalı geçerek ampullada tıkanıklığa yol açma olasılığı fazla olduğundan 5mm'den daha küçük taşların varlığında akut pankreatit daha sık görülür.

Safra çamuru kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsiyum bilirubin granüllerinden meydana gelir ve safra kesesi içinde viskoz bir süspansiyon halinde bulunur. Bazen 5mm'den küçük kalküller içerebilir. Safra çamuru çoğunlukla asemptomatiktir. Ultrasonografide, yer değiştiren, düşük amplitüdü ve akustik gölge vermeyen yansımalar gösterir ve bazen de tabakalar halinde görülür (3). Safra çamuru hemen daima fonksiyonel veya mekanik sebeplere bağlı safra stazı varlığında oluşur. Bazı ilaçlar (sefalosporin grubu antibiyotikler-ceftriakson) safra aşırı konsantrasyonunda safra ile reaksiyona girerek çamur oluşumuna yol açabilir (4,5). Safra çamurunun pankreatite yol açabildiğini ve kolesistektomi, papillotomi ve ursodeoksikolik asit tedavisinin tekrarlayan akut pankreatit ataklarını engellediğini gösteren kontrolsüz çalışmalar mevcuttur (6,7). Akut

pankreatit geçiren hastalarda safra kesesinde safra çamuru bulunduğunda tekrarlayan pankreatit ataklarının önlenmesi bakımından kolesistektomi önerilmelidir.

ALKOL

Alkol akut pankreatit vakalarının yaklaşık 1/3 inden (%30-35) sorumludur. Alkol tüketiminin fazla olduğu toplumlarda bu oran daha yüksek olabilir. Klasik olarak kronik alkol kullanımı kronik pankreatit oluşturduğundan alkole bağlı akut pankreatit tablosu ile gelen bir hastada genellikle altta bir kronik pankreatit olduğu düşünülür. Kronik alkol kullanımı devam ettiğinde 10 ila 20 yıl içinde kronik pankreatit gelişir. Kronik alkol kullanan hastaların %10 kadarında diğer formlardan ayırt edilemeyen akut pankreatit atağı oluşur. Hastalığın erken dönemlerinde pankreatit atağı oluştuğunda altta yatan kronik pankreatitin teşhisi doku biyopsisi yapılmadığında oldukça güçtür.

Alkole bağlı pankreatitin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Oddi sfinkterinin relaksasyonu ile birlikte duodenum içeriğinin pankreatik kanala reflüsü, Oddi spazmı ve safranin pankreatik kanala reflüsü, pankreatik kanalda geçirgenliğin artması ve aşırı miktarda enzim sekresyonu, enzim aktivasyonu ve asiner hücrelerde lizozomal sekresyonların artması ileri sürülen hipotezlerdir. Alkol parasempatik tonusu artırarak kolesistokinin salınımını ve pankreas sekresyonunu uyarmak suretiyle de pankreatit oluşumunu kolaylaştırabilir. Alkol alımı sonrasında oluşan gastroduodenitin Oddi sfinkterinde spazm yaratarak pankreatit oluşturabileceği veya en azından bu mekanizmanın pankreatit gelişimine katkıda bulunabileceği de ileri sürülmüştür (8).

Diğer bir hipotez de kronik alkol kullanımının pankreatik sekresyondaki protein konsantrasyonunu artırarak küçük pankreatik kanallarda tıkanıklık oluşturması ve etanol veya metabolitlerinin asiner hücrelerde hasarlanmaya yol açmasıdır (Toksik-metabolik hipotez) (9,10).

Pankreatit gelişmesi için alınması gerekli olan alkol miktarı halen tartışmalı olmakla birlikte 8-10 yıl boyunca günde 80g ve üzerinde (80-120g/gün) alkol tüketen insanların akut pankreatit gelişme riskine sahip oldukları kabul edilmektedir. Gastrik ve hepatik alkol dehidrogenaz aktivitesi düşük şahıslarda bu miktarlar daha az olabilir. Kronik alkol tüketimi olmayan bir insanda bir seferde yüksek dozda alkol alımından sonra da pankreatit oluşabilir.

HİPERTRİGLİSERİDEMİ

Hipertrigliseridemi akut pankreatit vakalarının yaklaşık %1-4 ünden sorumludur. Serum trigliserid seviyelerinin 1000mg/dl nin üzerinde olması akut pankreatit atağını tetikleyebilir. Literatürde 500-1000mg/dl arasındaki trigliserid seviyelerinde bile akut pankreatit gelişebileceği bildirilmektedir. Hipertrigliseridemi sonucunda oluşan akut pankreatit vakalarında ortalama trigliserid seviyeleri genellikle 4500mg/dl civarındadır. Hiperşilomikronemi ve VLDL seviyesindeki artış nedeniyle hastaların açlık serumları süt gibi bulanıktır. Özellikle lipid metabolizması bozukluğu ve ileri derecede hipertrigliseridemi olan ve erken yaşta pankreatit geçiren çocuklarda bu ilişki belirgindir. Bu çocuklarda homozigot lipoprotein lipaz veya APO-C2 eksikliği söz konusudur. Serum trigliserid düzeyinin 400mg/dl altına çekilmesi pankreatit ataklarını engeller.

Hiperşilomikronemisi olan erişkinlerin çoğunda hafif formda tip-1 veya tip-5 hiperlipoproteinemi ve serum lipid düzeyini yükselten ilave patolojiler bulunur (Kronik alkol kullanımı, obezite, diabetes mellitus, obezite, hipotiroidi, gebelik, nefrotik sendrom, östrojen, tamoxifen, kortikosteroid tedavisi gibi). Alkol kullanma alışkanlığı olan insanların çoğunda alkol alımını takiben kan trigliserid seviyelerinde geçici yükselmeler olabilir ve bu artış alınan alkol dozu ile doğru orantılıdır. Şiddetli hipertrigliseridemi olan alkolik hastaların çoğunda bir genetik lipoprotein metabolizma bozukluğu bulunur.

Hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit tipik olarak üç tip hasta gurubunda görülür (11,12).

- 1-Hipertrigliseridemisi bulunan ve glisemi kontrolü iyi olmayan diabetik hastalar
- 2-Hipertrigliseridemisi bulunan alkolik hastalar
- 3-Diabetik, alkolik veya obez olmayıp diyet veya ilaç kullanımına bağlı hipertrigliseridemisi olanlar

Hipergliseminin neden olduğu pankreatitin patogenezi hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Serbest yağ asidi salınımındaki artışın pankreatik asiner hücrelerde ve kapiller endotelde hasarlanmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin kliniği diğer sebeplere bağlı pankreatitten farklı değildir. Karın ağrısı, bulantı ve kusma en çok görülen semptomlardır. Hiperlipemik plazmada (hipertrigliseremi) serum amilaz seviyesi ölçümü düşük sonuç verebileceğinden bu vakalarda pankreatit atağı sırasında serum amilaz seviyeleri yüksek bulunmayabilir (13).

Tablo-1. Akut pankreatit etyolojisinde rol oynayan sebepler

Toksik-Metabolik nedenler
Alkol
Hipertrigliseridemi
Hiperkalsemi
İlaçlar (Bkz. Tablo-2)
Organofosfatlar
Akrep zehiri
Metilen klorid
Mekanik (obstrüktif) nedenler
Koledokolithiasis / mikrolithiasis
Ampuller ve periampuller obstrüksiyon
(Divertikül, kist, koledokosel, polip,tümör, stenoz,infeksiyon, Crohn hastalığı,kör lup)
Oddi sfinkteri disfonksiyonu
Pankreas divisium
Pankreatik kanal obstrüksiyonu
(Tümör, müsinöz duktal ektazi, neoplazik darlıklar)
Konjenital malformasyonlar
(Anüler pankreas)
Travma (Künt veya delici travmalar)
Diğer nedenler
Yatrojenik
(Postoperatif, ERCP, endoskopik sfinkterotomi, Oddi sfinkter manometrisi)
Travma
Kistik fibrozis
Vasküler
(Hipotansiyon, vaskülitler, hiperkoagülasyonla giden bozukluklar,embolizm)
İnfeksiyonlar
(CMV,Tbc.,coxsackie virus, kabakulak,HIV,parazitler)
Hereditör pankreatit
Otoimmün pankreatit
Hipotermi
Penetre peptik ülser

HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemiye yol açabilecek herhangi bir hastalıkta birlikte pankreatit görülebilir. Hiperkalsemidе görülen pankreatitin patogenezinde kalsiyumun pankreatik kanallarda birikmesi ve pankreas parenkiminde tripsinojeni aktive etmesi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmuştur (14,15). Hiperparatiroidi tüm akut pakreatit vakalarının %0.5 inden sorumludur ve hiperparatiroidi vakalarının %0.4-%1.5 unda akut pankreatit gelişmektedir. Farelerde akut kalsiyum infüzyonunun tripsinojenin tripsine dönüşmesine, hiperamilazemiye ve akut pankreatitin morfolojik değişikliklerinin oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir (14). Kronik hiperkalsemi olgularında pankreatit sıklığının düşük olması patogenezi başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Seyrek olarak metastatik kemik hastalıkları, total parenteral beslenme, sarkoidoz, D vitamini toksisitesi ve yüksek dozda kalsiyum infüzyonu sonrasında da pankreatit gelişebilir (16).

İLAÇLAR VE TOKSİNLER

Akut pankreatit vakalarının yaklaşık %0.3 ile %1.4 ünden herhangi bir amaçla kullanılan ilaçlar sorumludur ve bu sıklık giderek artmaktadır. Bugüne kadar akut pankreatite yol açtığı düşünülen 50 nin üzerinde ilaç bildirilmiştir (Tablo-2). Herhangi bir ilacın pankreatite yol açtığını söyleyebilmek için pankreatite yol açabilecek diğer sebeplerin bulunmaması, suçlanan ilacın kesilmesinden sonra pankreatitin gerilemesi ve ilacın tekrar kullanılmasıyla pankreatit atağının tekrarlaması gibi bulguların varlığı aranır.

İlaça bağlı pankreatitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte alerjik reaksiyonlar (6-Mercaptapurin, aminosalisilatlar, sulfonamidler) veya direkt toksisite (diüretikler, sulfonamidler) olabileceği ileri sürülmüştür. Didanosine ve tetrasiklin in alkole karşı duyarlılığı artırarak da etki gösterdiği düşünülmektedir. Geçmişte kortikosteroidler suçlanmışsa da günümüzde kortikosteroidlerin pankreatit oluşturduğuna dair güçlü deliller yoktur. Steroid kullanımına bağlı pankreatit gelişen vakaların çoğunda pankreatite yol açabilecek başka patolojilerin varlığı sözkonusudur (17,18,19).

İlaça bağlı pankreatiti klinik olarak diğer sebeplere bağlı pankreatitlerden ayırmak mümkün değildir ancak prognozu oldukça iyidir(19). İlaç kullanım anamnezinin dikkatle sorgulanması tanıda yardımcı olabilir.

İmmunolojik mekanizmaların rol oynadığı alerjik reaksiyonlarla birlikte olan pankreatitler ilacın alınmasından birkaç hafta sonra meydana gelebilir ve birlikte eozinofili veya cilt döküntüleri bulunabilir. Aksine, valproik asit, pentamidine* veya didanosine** kullanımına bağlı akut pankreatit ilacın kullanılmaya başlanmasından aylar sonra oluşabilir. Burada ilacın pankreasta birikerek toksite oluşturması sözkonusudur. **(Tripanozomatid protozoonlara karşı özellikle AIDS vakalarında parenteral yolla kullanılan ve solunum, dolaşım, sinir sistemi ve pankreasta sık olarak toksik etki oluşturan bir aromatik diamidin), ***(Retroviral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve özellikle nöropati, ishal, hiperürisemi ve pankreatit gibi toksik etkilere sahip olan bir sentetik deoksiadenozin analogu).*

Bazı toksinlerin vücuda alınması da pankreatit oluşturabilir. Batı Hint adalarında yaşayan bir akrep türü olan 'Titius Trinitatis' zehiri akut pankreatite yol açar. Akrep toksini muhtemelen pankreatik nöronlardan asetilkolin salınımını artırarak pankreatik asiner hücrelerin aşırı stümlasyonuna sebep olarak pankreatit oluşturmaktadır. Antikolinesteraz insektisitler de aynı mekanizma ile pankreatit oluşturabilirler (1).

Tablo-2. Akut pankreatite yol açabilecek ilaçlar

Azathiopurine	Tetrasiklinler
6-mercaptopurine	Metronidazol
Didanosine	Eritromisin
Pentamidine	Nitrofurantoin
Sülfonamidler	İzoniasid
Salisilatlar	Cimetidine
ACE inhibitörleri	Ranitidine
Valproik asit	Sulindac
Furosemide	Asetaminofen
Metildopa	Thiazidler
Östrojenler	Kortikosteroidler (?)

ERCP (ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİOPANKRETOGRAFI) SONRASI PANKREATİT

ERCP klinik pratikte giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan bir teşhis ve tedavi yöntemidir. Pankreatit ERCP nin ciddi komplikasyonlarından biridir. Diagnostik ERCP yapılan vakaların %3 ünde, terapötik ERCP yapılan vakaların da %5 inde pankreatit gelişir ve yüksek riskli hasta gurubunda bu oran %25 e kadar çıkabilir. Oddi sfinkteri manometrisi yapılan vakaların yaklaşık 1/4 inde akut pankreatit oluşabilmektedir. Sfinkter Oddi manometrisi sırasında sıvı infüzyonunun yanısıra aynı zamanda sıvıyı aspire edebilen manometrik kateterlerin kullanılmasıyla pankreatit riski azaltılabilmektedir.

ERCP yapılan vakaların %35-70 inde işlem sonrasında asemptomatik hiperamilazemi görülür. Serum amilaz seviyelerinin yükselmesine rağmen bu hastaların ancak %7-10 unda hafif-orta şiddette, %1-3 ünde de ağır derecede pankreatit gelişir. Mortalite %0.01 civarındadır (20). ERCP sonrası gelişen pankreatitlerin büyük çoğunluğunu hafif şiddette pankreatitler oluşturur ve hastanede kalma süresi genelde 4 günden azdır. Bununla birlikte orta (hastanede kalma süresi 4-10gün) ve ağır (hastanede kalma süresi >10 gün) şiddette pankreatit vakalarında hastanede kalma süresi uzayabilir. Bu tür sınıflamalar pankreatitin şiddetini belirlemede kullanılan kriterlerin farklı olması nedeniyle değişik merkezlere göre farklılık gösterir. ERCP sonrasında serum amilaz seviyesininin normalin 5 katına kadar yükselmesi pankreatit için bir kriter olarak alındığında insidens düşerken bir gecedan fazla hastanede kalmayı gerektirecek karın ağrısı ile birlikte serum amilaz seviyesinde normalin iki katından daha fazla artış kriter olarak alındığında insidens artmaktadır.

ERCP e bağlı pankreatitte risk faktörleri hastaya ve uygulanan tekniğe bağlı olmak üzere iki grupta incelenebilir (21).

Hastaya bağlı faktörler:

- Daha önceki ERCP de pankreatit oluşmuş olması
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu
- Kadın hasta
- Serum bilirubin seviyesinin normal olması
- Kronik pankreatitin bulunmaması
- Genç yaş gurubunda olmak

Tekniğe bağlı faktörler:

- Güç kanülasyon
- Pankreas kanalına tekrarlayan kontrast enjeksiyonu
- Sfinktere balon dilatasyonu yapılması

- Pankreatik sfinkterotomi
- Pre-cut sfinkterotomi
- Pür koagülatif akımla kesi yapılması

Daha önceki ERCP sonrasında pankreatit gelişen vakalarda sonraki ERCP lerde de pankreatit gelişme riski yüksektir. Daha önce akut pankreatit öyküsü bulunan vakalarda ERCP sonrası gelişen pankreatitin prognozu daha iyidir. Noniyonik ve düşük osmolariteli kontrast maddelerin kullanımı pankreatit gelişme riskini azaltmaktadır (22).

[ERCP sonrası gelişen pankreatitin önlenmesinde kullanılan ilaçlar arasında sadece somatostatin ve gabexate mesylate etkili bulunmuştur. Somatostatin pahalı olduğundan ve her zaman bulunmadığından yaygın olarak kullanılabilen bir ilaç değildir. Onun yerine denenen octreotide (sandostatin) ise etkili bulunmamıştır. Octreotid Oddi sfinkter basıncını artırması nedeniyle kanülasyonu güçleştirebilir ve bazı vakalarda pankreatite yol açabilir. IL-10 ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olduğundan rutin kullanıma girmemiştir. Pankreas kanalına geçici stent yerleştirilmesi ve botox enjeksiyonu uygulanabilecek diğer yöntemlerdir. Geçici stent yerleştirilmesi yüksek risk gurubundaki hastalarda ERCP sonrası pankreatitin önlenmesi amacıyla tavsiye edilmektedir.]

PANKREAS DİVİSİUM VE DUODENUM, AMPULLA VE KOLEDOKTAKİ YAPISAL BOZUKLUKLAR

Pankreas divisium (PD) embriyolojik gelişim sırasında dorsal ve ventral pankreasın birleşmemesi sonucunda oluşur. Otopsi ve ERCP sonuçlarına göre görülme sıklığı yaklaşık %7 civarındadır. PD ve pankreatit arasındaki ilişki kesin olarak gösterilmiş değildir. Asemptomatik pankreas divisiumlu hastaların %95 inde teşhis başka bir sebeple yapılan ERCP sırasında koyulmaktadır. PD u olan hastalarda pankreatit çocukluk yaşlarında değil genelde erişkin yaşlarda görülmektedir. Karın ağrısı olan PD lu hastaların büyük çoğunluğunda pankreatite ait bir bulgu olmaksızın irritabl barsak hastalığı semptomları ve karın ağrısına yol açabilecek başka bir patoloji bulunmaktadır. PD lu hastaların %21 inde kistik fibrosis gen mutasyonu tesbit edilmiştir ve bu oran idyopatik pankreatitli vakalardakine yakındır (23). Bununla birlikte PD lu vakalarda minor papilladaki relatif darlığın pankreas sekresyonunun akışını engelleyerek kanal içi basıncı artırdığı ve pankreatite sebep olduğu şeklinde bir patogenetik mekanizma yaygın olarak kabul görmektedir. Minor papilla sfinkterotomisi, veya minor papillaya stent yerleştirilmesinden sonra pankreatit ataklarının kesilmesi bu düşünceyi desteklemektedir (24,25). PD lu hastaların % 60 ında cerrahi sfinkteroplastiden sonra karın ağrısı geçmekte, %80 inde de pankreatit atakları tekrarlamaktadır (26). Aksine kronik pankreatit veya başka bir pankreatik patoloji nedeniyle kronik karın ağrısı olan hastalarda cerrahi veya endoskopik sfinkterotomi ağrı şiddetinde bir azalma oluşturmamaktadır. PD lu ve rekürren pankreatiti olan hastalarda papillotomiden sonra ağrı ve pankreatit ataklarının geçip geçmeyeceğini kestirmek güçtür. İV Sekretin testi bu konuda yardımcı olabilir. İV sekretin verilmesinden 15-30 dk. sonra ultrasonografik olarak pankreas kanalı çapında 1mm veya daha fazla bir genişleme saptanması testin pozitif olduğunu, pankreatik sekresyon akışında bir engel bulunduğunu ve sekresyonun aksesuar papilla yoluyla boşalımında bir güçlük olduğunu gösterir. Testin pozitif bulunduğu vakaların papillotomiden daha belirgin fayda göreceği kabul edilmektedir (24).

Anüler pankreas, duodenal duplikasyon, duodenal kistler ve intraluminal duodenal divertiküller gibi duodenum anomalileri akut pankreatite yol açabilirler. Bu hastalarda pankreatit oluşumundan duodenum içi basıncın artması sonucunda pankreatik enzimlerin pankreatik kanala reflüsü sorumlu tutulmuştur.

Duodenumun villöz adenomları, papilla tümörleri, periampuller kistler ve duodenumun Crohn hastalığı da akut pankreatite sebep olabilecek diğer yapısal bozukluklar arasında sayılabilir. Bu durumda pankreatik kanalın tıkanması pankreatitin başlıca sebebidir. Crohn hastalığında papillanın inflamasyon nedeniyle tıkanması yanında pankreasa fistülizasyon, ileal hastalık sonucu oluşan safra yolu taşları, sklerozan kolanjit ve hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların (SALP, azothiopurin vb.) da pankreatitte sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Sklerozan kolanjiti ve özellikle 5cm den daha büyük koledokal kisti olan hastalarda akut pankreatit görülebilir. Bu hastalarda koledok ve pankreas kanalı birleşerek ortak bir kanal halinde duodenuma açılmaktadır. Safranın pankreatik kanala regürjitasyonu ve geniş kolodok kisti tarafından pankreatik kanalın kompresyonu patogeneze sorumlu tutulmuştur (27).

Pankreatik kanalın benin ve primer veya metastatik malin tümörleri, parazit enfestasyonları (askaris lumbrikoides, klonorsis sinensis) kanalda tıkanıklığı yol açmak suretiyle pankreatit oluşturabilirler (28,29). Pankreas kanseri vakalarının %3 ünde hastalık akut pankreatit kliniği ile kendini gösterebilir. Seyrek olarak pankreasın metastatik tümörlerinde pankreatit görülebilir.

Kistik fibrosis genellikle çocukluk yaşlarında pankreatit oluşturan bir hastalık olmakla birlikte vakaların küçük bir kısmında pankreatit genç erişkin yaş döneminde hastalığın ilk bulgusu olabilir.

ODDİ SFİNKTERİ DİSFONKSİYONU (OSD)

Oddi sfinkteri disfonksiyonu (OSD), sfinkterdeki fonksiyonel veya striktürel bozukluk sonucu meydana gelen semptomların oluşturduğu bir tablodur. OSD nun başlıca iki tipi bulunur; Sfinkterin bazal basıncının artmış olduğu sfinkter fibrozu ile birlikte olan tip (sfinkter stenozu) ve sfinkter fonksiyon bozukluğu (sfinkter diskinezi) ile birlikte olan tip. Oddi sfinkteri stenozunda bazal sfinkter basıncı yükselir (>40mmHg) ve amilnitrit ve nifedipin gibi düz kas gevşetici ajanlarla azalmaz. Oddi sfinkteri diskinezisinde de bazal sfinkter basıncı yüksek olmakla birlikte düz kas gevşetici ajanlar uygulandığında basınç düşer. Sfinkterdeki fazik kontraksiyonların şiddetinde, frekansında ve retrograd dalga ileti sıklığında artış ve kolesistokinin enjeksiyonlarına paradoksal cevap alınması Oddi sfinkteri diskinezisinin diğer manometrik bulgularıdır. Kolesistokinin normalde sfinkter basıncını düşürdüğü halde sfinkter diskinezi olan vakalarda kolesistokinin uygulanması ile sfinkter basıncı yükselir (30).

OSD vakalarının %10 kadarında tekrarlayan pankreatit atakları görülebilir. OSD daki pankreatit atakları genelde tekrarlayan karın ağrıları ile seyreden ve klinik olarak farkına varılamayan hafif seyirli ataklar şeklindedir. OSD olan hastaların 1/3 inde pankreasta kronik pankreatit bulguları saptanırken kronik pankreatitli hastaların da yaklaşık %85 inde OSD bulgularına rastlanmaktadır (31). Oddi sfinkteri manometrisinde OSD bulguları olan idyopatik pankreatitli hastalarda sfinkterotomi yapılması pankreatit ataklarının tekrarlamasını engellemektedir.(32). OSD da karın ağrısının pankreatite bağlı olup olmadığını anlamak her zaman mümkün olamayabilir. Bu hastalarda somatizasyon, ağrı persepsiyonunda değişiklik, duodenal hiperaljezi, depresyon ve obsesif kompulsiv kişilik yapısı gibi özelliklerin sık görüldüğü bilinmektedir (33). Oddi sfinkteri manometrisi sırasında pankreatik kanalın kanülasyonu pankreatite yol açabilir (%30).

[Sağlıklı kişilerde ortalama koledok içi basınç 15 mmHg, Oddi sfinkterinin bazal basıncı ise 25mmHg (3-35mmHg) arasındadır. Sfinkterin fazik kontraksiyonlarının amplitüd ve frekansı ise sırasıyla 135mmHg (120-200mmHg) ve 6/dk (3-12/dk) dir. Klinik bulgularına göre OSD üç guruba ayrılabilir;

Gurup-1: Bu gurup OSD kesin olarak bulunan hastaları kapsar, aşağıdaki kriterlerin tümünün bulunması gerekir;

- Tipik biliyer traktüs ağrısı.
- Serum alkali fosfataz ve /veya bilirubin seviyelerinde normalin en az iki katı artış.
- Koledok çapının 12 mm den kalınolması
- ERCP sırasında verilen kontrast madde boşalımında gecikme.

Gurup-2: Bu gurupta OSD olma olasılığı olan hastalar bulunur;

- Tipik biliyer traktüs ağrısı.
- 1.guruptaki 2,3 veya 4. kriterlerden bir veya ikisinin bulunması.

Gurup-3: Bu gurupta 'idyopatik rekürren pankreatit' li hastalar bulunur;

- Bir veya daha fazla sayıda pankreatit atağı geçirilmesi.
- Biliyer traktüs veya pankreasta striktürel bir anormalliğin olmaması ve alkol alımı hikayesinin bulunmaması. (30).

TRAVMA

Penetran veya künt travmalar sonrasında pankreas hasarlanabilir ve pankreatit oluşabilir. Bir çok olguda diğer batın içi organlar da etkilenir. Otomobil kazalarında olduğu gibi karına gelen künt travmalarda pankreas vertebraların önünde sıkışarak zarar görebilir. Bu tür travmalarda pankreasta hasarlanma olup olmadığının anlaşılması yapılacak cerrahi girişimin sınırlarının belirlenmesi bakımından önemlidir. Karın travmalarından sonra pankreasta hasarlanma olmadan da serum amilaz seviyesinin yükselebileceği unutulmamalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda yardımcıdır. Pankreasta genişleme, ödem, subkapsüler hematoma ve pankreatik kanalda hasarlanma olduğunda pararenal bölgede sıvı birikimi BT de görülebilecek bulgulardır. Bazı vakalarda pankreasta hasarlanma olmasına rağmen BT travmadan sonraki 24-48 saat içinde normal bulgular verebilir. Klinik ve radyolojik bulgular pankreatik hasarlanmanın varlığını düşündürdüğünde kesin tanı için ERCP yapılması gerekir. Pankreas kanalı sağlam olduğunda ve karın içindeki diğer organlarda belirgin bir hasarlanma bulunmadığında cerrahi girişime gerek yoktur. Pankreatik kanalda yırtılma saptandığında, diğer karın organlarında bir hasarlanma yoksa pankreas kanalına stent yerleştirilmesi yeterli olabilir. Pankreasın travmatik hasarlanmalarından sonra vakaların yaklaşık 1/3 inde eksternal fistüller oluşmaktadır. Karaciğer, dalak, böbrek, duodenum ve kolon gibi diğer batın içi organlardaki hasarlanma ciddi olmadığı takdirde pankreatik travmalarda prognoz genelde iyidir. Pankreas kanalındaki hasarlanma striktür ve obstrüktif pankreatit oluşumuna sebep olabilir (34,35).

POSTOPERATİF PANKREATİT

Postoperatif pankreatit diğer sebeplere bağlı olarak gelişen pankreatitlere oranla daha yüksek bir mortaliteye sahiptir. Safra yollarına, mideye ve pankreas çevresindeki dokulara yönelik cerrahi girişimler sonrasında pankreatit oluşabilir.

Karaciğer transplantasyonlarından sonra hastaların %6 sında akut pankreatit gelişir ve vakaların 1/3 i kaybedilir. Renal transplantasyonlar ve kardiyopulmoner bypass dan sonra oluşan pankreatitlerde de benzer mortalite oranları söz konusudur. Mortalitenin yüksek oluşundaki önemli faktörlerden biri teşhisin gecikmesi ve postoperatif dönemde kullanılan analjeziklerin karın ağrısını gizlemeleridir. Hipotansiyon, infeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar da postoperatif pankreatit gelişimine katkıda bulunabilecek diğer faktörlerdir (36).

GEBELİK

Gebelikte akut pankreatit çok nadir görülen bir durumdur ve yaklaşık olarak 10.000 gebelikte bir görülür. Gebelik sırasında görülen pankreatitin %70-90 ında sebep safra taşıdır ve semptomatik taş hastalığında görülme sıklığı daha fazladır. Alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi ve travma gebelik sırasında oluşan akut pankreatite sebep olabilecek daha nadir diğer sebeplerdir. Hastalığın kliniği gebe olmayanlardan farklı değildir. Pankreatit gelişen gebelerde erken doğum riski artmıştır. Fetal kayıp %10-37, maternal kayıp ise %3-20 arasında değişebilen oranlarda bildirilmiştir.

Safra kesesi taş hastalığı gebe kadınların %8 inde görülür. Genç yaşta (<25) çok doğum yapan (>2) gebelerde safra taşı oluşma riski artmaktadır. Gebelik sırasında değişen östrojen ve progesteron seviyelerinin safranın bileşimini ve safra kesesi motilitesini etkilemesinin taş oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Östrojen safrada kolesterol saturasyonunu artırarak, progesterone da safra kesesi boşalmasını geciktirerek safra kesesinde taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Gebelik sırasında kadınların %30 unda biliyer sistemde safra çamuru oluşmakta ve %2 sinde de yeni safra taşı gelişmektedir. Risk 2 ve 3 trimestrede ve postpartum dönemde 1. ayda artmaktadır. Yapılan çalışmalarda postpartum dönemdeki gebelerin %26 sında safra çamuru, %5 inde de safra taşı bulunduğu gösterilmiştir. Aynı gebelerin ultrasonografi ile 1 yıllık takiplerinde daha önce safra çamuru saptanan gebelerin %95 inde bu görünümün kaybolduğu, safra kesesinde taş saptanan gebelerin ise sadece %13 ünde safra kesesinin normal görüldüğü tesbit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar kadınların doğumdan sonraki 5 yıl içinde safra taşı oluşumu bakımından normal popülasyona göre artmış bir riske sahip olduklarını göstermiştir.

Safra kesesi taşına bağlı komplikasyonlar gebelerde jinekoloji dışı cerrahi girişim gerektiren sebepler arasında appendektomiden sonra ikinci sırada yer almakla beraber semptomatik hastalık seyrek görülür. Safra taşı olan gebelerin yaklaşık %60-80 i asemptomatiktir ve teşhis genellikle rutin olarak yapılan ultrasonografik inceleme sırasında tesadüfen koyulur. Akut kolesistit seyrek görülen bir komplikasyondur (1-8/10.000). Gebelikte koledok taşı nadirdir ve kolesistektomi yapılan gebelerin ancak %10 unda saptanır. Gebelik döneminde görülen sarılıkların yaklaşık %7 si koledok taşına bağlıdır. Gebelikteki biliyer sistem taş hastalığının ciddi bir komplikasyonu olan akut pankreatit gebelik sırasında görülen pankreatitlerin %70-90 ından sorumludur ve genellikle 3.trimestrede görülür.

[Tanıda anamnez, serum amilaz seviyesi ölçümü ve ultrasonografi yardımcıdır. Koledokta taş varlığının gösterilmesinde kullanılabilecek diğer güvenli bir yöntem de endoskopik ultrasonografidir. MR kolanjiografi özellikle 1.trimestredeki vakalarda önerilmez. Biliyer obstruksiyonu, kolanjiti veya pankreatiti olan gebelerde ERCP ve papillotomi- taş ekstraksiyonu önerilmektedir. Gebe hastada ERCP sırasında komplikasyon görülme oranı %8 civarındadır. Gebelik sırasında ERCP nin ne zaman yapılacağı konusu halen tartışmalıdır. Radyasyon hasarı ve düşük olasılığının daha az olması nedeniyle 2.trimestre uygun zaman gibi görünmektedir. İşlem sırasında uterusun alacağı dozun mümkün olduğunca azaltılmasına çalışılır. Teratojenitenin önlenmesi amacıyla fetusun alacağı kümülatif radyasyon dozunun 500 mrem (0.5 rad) den az olması gerekir. Kontrast madde olarak gebeye ve fetusa toksik olmaması nedeniyle Diatrizoate tercih edilir. Psödokist, apse ve nekrotizan pankreatit gelişen vakalarda gerekirse cerrahi veya endoskopik girişim uygulanmalıdır (37). Cerrahi girişim 2. trimestrede daha güvenlidir. 3.trimestrede kolesistektomi erken doğum riskini artırmaktadır. Gebelikte Laparoskopik kolesistektomi giderek artan bir sıklıkla kullanılmaktadır.]

Gebelik sırasında görülen pankreatitin diğer bir sebebi de hiperlipidemi olabilir. Özellikle 3.trimestrede trigliserid seviyeleri artarsa da seyrek olarak 300mg/dl nin üzerine çıkar, ancak lipid metabolizması bozukluğu olan kadınlarda bu artış daha belirgin olabilir.

ENFEKSİYONLAR

Bir çok infeksiyon ajanı akut pankreatit oluşturabilir. Bir infeksiyon ajanının pankreatit oluşturduğunu söyleyebilmek için organizmanın pankreas dokusunda veya pankreatik kanalda kültür veya boyama teknikleri ile gösterilmesi gerekir. Pankreatik sekresyonda ve kanda sorumlu olduğu düşünülen organizmanın üretilmesi veya karakteristik pankreatit bulguları ile birlikte serolojik testlerin pozitifliği tanıda yardımcı olabilir. Herhangi bir infeksiyon ajanına bağlı karakteristik bir klinik tablo varlığında akut pankreatit geliştiğinde pankreatitten bu organizmanın sorumlu olabileceği düşünülmelidir. İnfeksiyon ajanı pankreatit oluşturmadan da pankreasta bulunabileceğinden idyopatik pankreatitte rutin olarak bir infeksiyon etkeninin aranmasına gerek yoktur.

Virüsler (kabakulak, koksaki virüs, hepatit B, sitomegalovirüs, varisella zoster, herpes simpleks, Epstein-Barr, hepatit A) , bakteriler (mycoplasma, legionella, leptospira, salmonella, tüberküloz ve bruselloz), mantarlar (aspergillus, kandida albicans) ve parazitler (Toksoplazma, kriptosporidium, askaris, klonorsis sinensis) pankreatit oluşturabilir. Askaris papilla yoluyla pankreatik kanala girerek kanalı tıkamak suretiyle pankreatite sebep olabilir.

AIDS li hastalarda akut pankreatit görülme sıklığı artmıştır. Pankreası etkileyen enfeksiyonlar bu hastalardaki pankreatitlerin 2/3 sinden sorumludur. En sık görülen enfeksiyon etkenleri CMV, Toxoplazma gondii, cryptosporidium, Mycobacterium tuberculosis ve Mycobacterium avium dur. AIDS li hastaların tedavisinde kullanılan didanosine, pentamidine ve co-trimoksazol gibi ilaçlar da pankreatitte yol açabilirler (1,12).

VASKÜLER HASTALIKLAR

İskemi seyrek olarak pankreatite yol açabilir. Genellikle hafif şiddette pankreatit gelişmekle birlikte bazı vakalarda fatal nekrotizan pankreatit görülebilir. Vaskülitler (SLE, PAN), atheromatöz emboliler, intraoperatif hipotansiyon, hemorajik şok, aşırı dozda ergotamin kullanımı, hepatosellüler kanserin transarteriyel kemoembolizasyonu ve kardiyopulmoner bypass iskemik pankreatitin görülebileceği durumlar arasında sayılabilir (16,38,39,40,41). Poliarteritis nodosa hastaların yaklaşık %4 ünde pankreatit gelişebilmektedir. Akut pankreatit seyrek olmakla birlikte sistemik lupuslu hastalarda ilk belirti olabilir. Bu hastalarda vaskülitin diğer sistemik bulgularının da klinik tabloya eşlik etmesi tipiktir. Bazı vakalarda BT bulguları silik olabilir (42). Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %25 inde serum amilaz seviyeleri yükselmekte ve hastaların %1 inde nekrotizan pankreatit gelişmektedir (16). Preoperatif renal yetersizlik, postoperatif hipotansiyon ve yüksek dozda kalsiyum infüzyonu kardiyopulmoner bypass sonrasında pankreatit gelişme riskini artıran faktörlerdir (43).

OTOİMMUN (SKLEROZAN) PANKREATİT

Otoimmün pankreatit ilk kez Sarles ve ark. Tarafından 1965 de hipergamaglobulinemisi olan bir hastada tanımlanmıştır. Daha sonra primer otoimmün pankreatitin diğer otoimmün hastalıklara eşlik eden pankreatitten farklı bir hastalık olduğu anlaşılmış ve primer otoimmün (sklerozan) pankreatit deyimini kullanılmaya başlanmıştır. Erkek:kadın oranı 3:1 dir. Her iki cinste eşit sıklıkta görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur.

Radyolojik olarak pankreatik kanalda düzensiz daralmalar,pankreaasta ödematöz genişleme, obstrüktif sarılık ve hipergamaglobulinemi başlıca klinik bulgularıdır. Pankreaasta kist formasyonu ve kalsifikasyon görülmemesi tipiktir. Serumda IgG4 ve IgG4 içeren dolaşan immün kompleks seviyeleri artmıştır ve steroid tedavisi sonrasında normal düzeylere iner. IgG4 alt sınıflarını içeren immün komplekslerinin oluşumunun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Serum anti-nükleer, anti-laktoferrin, anti-karbonik anhidraz 2 ve daha seyrek olarak da anti-düzkas antikorları ve romatoid faktör pozitif bulunabilir. Ayırıcı tanıda birlikte bulunabilecek Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıkların düşünülmesi gerekir.

Alkolik pankreatitteki dukt distorsiyonu, kalsifikasyon, psödokist oluşumu ve nekrozun aksine otoimmün pankreatitin histolojik bulguları orta ve büyük çaptaki interlobuler duktusların çevresinde tıkanmaya ve fibroza yol açan lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonudur.

Primer otoimmün pankreatitte klinik bulgular genelde siliktir ve akut ağrılı ataklar daha nadirdir. Obstrüktif sarılık sık görülür. Steroid tedavisine semptomatik ve radyolojik yanıt alınması karakteristiktir. Bu hastalarda diğer pankreatitlerden farklı olarak pankreastan insülin sekresyonu genellikle normal düzeyde devam eder (44).

HEREDİTER PANKREATİT

Herediter pankreatit tekrarlayan akut pankreatit atakları ile seyreden ve otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastaların hemen tümünde tekrarlayan ataklar sonunda ekzokrin ve endokrin yetersizlik le seyreden kronik pankreatit gelişir. En az iki aile bireyinde pankreatit görülmesi ve karın ağrılarının çocukluk döneminde başlaması halinde herediter pankreatitten şüphelenmek gerekir (45). Hastaların çoğu tanı konulmadan önce peptik ülser ve sebebi bilinmeyen kronik karın ağrısı nedeniyle izlenirler. İlk ağrı periyodundan sonra yapılan incelemelerde genellikle pankreas kanalı içinde taş bulunur. Bazı hastalarda bu taşlar kalsiyum taşı olmayıp radyolüsent protein taşları olabilirler.

Herediter pankreatitte genetik defektin 7 kromozomun uzun kolunda (7q35) yerleşmiş olan katyonik tripsinojen genindeki (PRSS1) mutasyonlar olduğu anlaşılmıştır. Bu güne kadar R117H (R122H), N211 (N291) ve daha az olarak ta A16V olmak üzere üç çeşit mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar sonucunda normalde tripsinin pankreas içindeki aktivasyonunu engelleyen mekanizmalar aksamakta (pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü) ve tripsinin pankreas içinde otoaktivasyonu sonucunda pankreatit oluşmaktadır. R122H mutasyonu saptanan

hastalarda pankreatit semptomları daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve bu gruptaki hastalarda pankreasın ekzokrin yetersizliğine daha sık rastlanır. Endokrin pancreas yetersizliği R122H ve N291 mutasyon guruplarında aynı sıklıkta görülür. Her iki grupta da alkol kullanımı semptomların ortaya çıkmasına yol açabilir. (46) Herediter pankreatitli hastalarda pankreas kanseri görülme sıklığı normal popülasyona göre yaklaşık 50 kat daha fazladır ve daha erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. (70 yaşındaki kümülatif risk %40) (46,47).

[30 yaş üzerindeki herediter pankreatitli hastaların radyolojik yöntemlerle (CT, endosonografi) taranması, ERCP sırasında elde edilen pankreas sekresyonunda k-ras mutasyonu araştırılması ve pozitif bulunan vakaların p53, p16 ve aberran metilasyon yönünden genetik analizi pankreatik duktal karsinomun erken dönemde teşhisinde yardımcı olabilir. Bazı merkezler bu hastalarda total pnakreatektomi yapılmasını tavsiye etmektedir.] (48).

İDYOPATİK PANKREATİT

Akut pankreatit vakalarının yaklaşık 1/4 inde etyolojik faktör saptanamaz. Bu vakaların çoğunda (>%95) ilk ataktan sonra genellikle hastalık tekrarlamaz ve genellikle sebebin araştırılmasına yönelik ayrıntılı tetkiklerin yapılmasına gerek yoktur. İdyopatik pankreatit düşünülen hastalarda pankreatit atağı ikiden fazla tekrarladığında biliyer etyolojinin uzaklaştırılması bakımından laparoskopik kolesistektomi ve endoskopik sfinkterotomi önerilebilir. Kolesterol kristallerinin saptanması amacıyla safranin mikroskopik incelenmesi tanıda yardımcı olabilecek bir testtir ancak testin negatif olması kolesistektomi yapılması düşünülen vakalarda sonucu etkilemeyeceğinden rutinde kullanılan bir test değildir (49). Safra taşı olmadığından emin olunan idyopatik pankreatitli vakalarda mutlaka yapılması gereken ikinci şey pankreas kanseri olasılığının uzaklaştırılmasıdır. (12). Prospektif çalışmalarda idyopatik pankreatit vakalarının 2/3 ila 3/4 ünde sebebin aslında biliyer mikrolithiasis olduğu saptanmış ve bu hastaların kolesistektomi ve sfinkterotomiden fayda görebilecekleri ileri sürülmüştür. (50,51) (Tablo-3). İdyopatik pankreatitli vakalarda tavsiye edilen diğer bir yaklaşım pankreatit atağı sonrasında biliyer etyoloji olasılığının uzaklaştırılması amacıyla 3 yıl boyunca 3-6 aylık aralarla biliyer sistem ultrasonografisinin yapılmasıdır.

ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN AKUT PANKREATİT

Çocuklarda pankreatite yol açan sebepler erişkinden farklıdır. Literatürde akut pankreatit tanımlanan en küçük olgu 1 aylıktır. Çocukluk çağına geçirilen pankreatitlerin yaklaşık %20 sinden travma, %20 sinden biliyer sistem hastalıkları, %15 inden farmakolojik ajanlar, %10 undan enfeksiyonlar, %6 sinden konjenital anomaliler (pankreas divisium, pankreatik duktal kistler vb.) sorumluyken vakaların %20 sinde bir sebep bulunamaz (51).

Tablo-3. İdyopatik akut pankreatitte etyoloji

Okült biliyer sistem taş hastalığı (Ultrasonografi negatif)
Teşhis edilmemiş hipertrigliseridemi
Oddi sfinkteri, safra ve pankreas kanalındaki anomaliler
Pankreas kanseri, ampulla tümörü
Oddi sfinkter disfonksiyonu
Kistik fibrozis

KAYNAKLAR

- 1- DiMagno EP, Chari S. Acute pancreatitis. Acute pancreatitis. In: Gastrointestinal and liver disease. Eds: Sleisenger M, Friedman LS Saunders, New York, 2002, s:551-671.
- 2- Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al: Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. Mayo Clin Proc 63:466, 1988.
- 3- Ko CW, Sekijima JH, Lee SP: Biliary sludge. Ann Intern Med 130:301, 1999
- 4- Lopez AJ, O'Keefe, Morrissey M, et al: Ceftriaxone-induced cholelithiasis. Ann Intern Med 115: 712, 1991.
- 5- Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, et al: biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. J Infect Dis 171:356, 1995

- 6- Ros E, Navarro S, Bru C, et al: Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 101: 1701, 1991.
- 7- Lee S, Nichols JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis, *N Engl J Med* 326:589, 1992
- 8- Morgenroth K, Kozuschek W. Etiology of pancreatitis. In: *Pancreatitis* Eds: Morgenroth K, Kozuschek W. Solvay Pharm. New York 1991, s:30-33.
- 9- Korsten MA, Haber PS, Wilson JS, et al: The effect of chronic alcohol administration on cerulein-induced pancreatitis. *Int J Pancreatol* 18:25, 1995.
- 10- Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al: Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. *Arch Surg* 130:357, 1995.
- 11- Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 123:18, 1994.
- 12- Bank S. Acute pancreatitis. In: *Clinical practice of Gastroenterology*. Ed: Brandt LJ. Current Medicine Inc. Philadelphia, Vol:2, 1999, pp:1159-1169.
- 13- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd: Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90:2134, 1995.
- 14- Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW: Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 109:23, 1995.
- 15- Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA. Et al: Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionized calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet* 346:1016, 1995.
- 16- Fernández-del Castillo C, Harrienger W, Warshaw AL, et al: risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 325:100, 1996.
- 17- Ruenzy M, Luyer P: Drug-associated pancreatitis: Fact and fiction. *Pancreas* 13:100, 1996.
- 18- McArthur KE: Review article: Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 10:23, 1996.
- 19- Lankisch PG, Droege M, Gotteleben F: Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. *Gut* 37:565, 1995.
- 20- Aliperti G: Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 6: 379, 1996.
- 21- Elta GH. Post-ERCP complications: Prevention and management. AGA Postgraduate course syllabus. May 17-18, Orlando 2003, pp: 133-137.
- 22- Chen HY, Abdulian JD, Excalante-Glorsky S, et al: Clinical outcome of post-ERCP pancreatitis: relationship to history of previous pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90:2120, 1995.
- 23- Choudari CP, YU AC, Imperiale TF, et al: Significance of heterozygous cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations) in idiopathic pancreatitis (abstract). *Gastroenterology* 114:A447, 1998.
- 24- Warshaw AL, Simeone JF, Schapiro RH, et al: Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined). *Am J Surg* 159:59, 1990.
- 25- Lans JJ, Geenen JE, Johanson JF, et al: Pancreas divisum: To stent or not to stent. *Gastrointest Endosc* 38:430, 1992.
- 26- Lehman GA, Sherman S: Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 5: 145, 1995
- 27- Swisher SG, Cates JA, Hunt KK, et al: Pancreatitis associated with adult choledochal cysts. *Pancreas* 9:633, 1994.
- 28- Heller SJ, Ferrari AP, Carr-Locke DL, et al: Pancreatic duct stricture caused by islet cell tumors. *Am J Gastroenterol* 91:147, 1996.
- 29- Loftus EV, ÖR, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, et al: Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas-clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. *Gastroenterology* 110:1909, 1996.
- 30- Fogel EL, Sherman S. Performance of Oddi Manometry. *Clin Persp Gastroenterol* 2001;4: 165-173.
- 31- Tarnasky PR, Hofman B, Aabakken L, et al: Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 92:1125, 1997.
- 32- Novis BH, Bomman PC, Girdwood AW, et al: Endoscopic manometry of the pancreatic duct and sphincter zone in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 30:225, 1985.
- 33- Geenen JE, Hogan WJ, Doods WJ. Sphincter of Oddi. In: *Gastroenterologic endoscopy*. Ed: Sivak M. WB Saunders Company. Philadelphia 1987, pp:735-51.
- 34- Madiba TE, Mokoena TR: Favourable prognosis after surgical drainage of gunshot, stab, or blunt trauma of the pancreas. *Br J Surg* 82:1236, 1995.
- 35- Degiannis E, Levy RD, Potokar T, et al: distal pancreatectomy for gunshot injuries of the distal pancreas. *BR J Surg* 82:1240, 1995.
- 36- Camargo CA, Greig PD, Levy GA, et al: Acute pancreatitis following liver transplantation. *J Am Coll Surg* 181:249, 1995.

- 37- Dobrucalı A. Gebelikte gastrointestinal sistem hastalıkları. Gastroenterolojide klinik yaklaşım. Ed: Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer M, Göksoy E. Deomed yayıncılık, İstanbul 2004, pp:215-228.
- 38- Takasaki M, Yorimitsu Y, Takahashi I, et al: Systemic lupus erythematosus presenting with drug-unrelated acute pancreatitis as an initial manifestation. *Am J Gastroenterol* 90:1172, 1995.
- 39- Watts RA, Isenberg DA: Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 19:158, 1989.
- 40- Molenaar W, Lamers CB: Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 41: 1819, 1996.
- 41- Warshaw AL, O'Hara PJ: susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 188: 197, 1978.
- 42- Duncan HV, Achara G. A rare initial manifestation of systemic lupus erythematosus- Acute pancreatitis: A case report and review of the literature *JABEP* 2003;16:334-338.
- 43- Reilly PM, Toung TJ, Miyachi M, et al: Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology* 113:938, 1997.
- 44- Khalid A, Whitcomb DC. The importance of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;121:1518-1519.
- 45- Comfort MW, Steinberg AG: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 21:54, 1952.
- 46- Sweeney J, Ulrich CD. Genetics of pancreatic disease. *Clin Persp Gastroenterol* 2002;5:110-116.
- 47- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:442, 1997.
- 48- Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1-4.
- 49- Steinberg WM, Geenen JE, Bradley EL 3rd, et al: Controversies in clinical pancreatology. Recurrent "idiopathic" acute pancreatitis: Should a laparoscopic cholecystectomy be the first procedure of choice? *Pancreas* 13:329, 1996.
- 50- Grendell JH. Acute pancreatitis. *Clin Persp Gastroenterol* 2000;3:327-333
- 51- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1994;330:1198-1210.