

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER VE
TROMBİNLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZ İNHİBİTÖRÜ (TAFİ)
DÜZEYLERİ

HEMOSTATIC CHANGES AND SERUM LEVELS OF THROMBIN ACTIVATABLE
FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFI) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Sami FİDAN

TRABZON – 2011

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PANKREATİTLİ HASTALARDA HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER VE
TROMBİNLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZ İNHİBİTÖRÜ (TAFİ)
DÜZEYLERİ

HEMOSTATIC CHANGES AND SERUM LEVELS OF THROMBIN ACTIVATABLE
FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFI) IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Sami FİDAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ARSLAN

Önsöz

Gastroenteroloji yan dal asistanlığım süresince mesleki eğitimim yanında her konuda desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Arslan, Prof. Dr. Orhan Özgür, Prof. Dr. Doğan Yusuf Uzun ve Yrd. Doç. Dr. Arif Mansur Coşar'a,

Gastroenteroloji kliniğinde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum uzman, asistan, hemşire, sekreter ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Yan dal tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Asım Örem ve Doç. Dr. Mehmet Sönmez'e,

Tez çalışmamda 2009.114.003.5 kod no'lu desteklerinden dolayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Yine bu süre içerisinde desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji:	2
2.2. Etyoloji	2
2.3. Patogenez	6
2.4. Klinik bulgular	8
2.5. Fizik muayene	9
2.6. Laboratuvar bulguları	10
2.7. Görüntüleme Yöntemleri	12
2.8. Akut pankreatitte ayırıcı tanı	13
2.9. Akut pankreatit komplikasyonları	14
2.10. Akut pankreatit şiddetinin belirlenmesi	16
2.11. Akut pankreatit tedavisi	20
2.12. Koagülasyon sistemi	24
2.13. Akut pankreatitte görülen hemostaz bozuklukları	30
3. YÖNTEM ve GEREÇ	33
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
7. TÜRKÇE ÖZET	48
8. İNGİLİZCE ÖZET	49
9. KAYNAKLAR	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pankreatit (AP), kendini pankreas ve yakın dokular içinde sınırlayarak sekelsiz iyileşebilen hafif formdan, çok hızla ilerleyerek ölüme yol açabilen ağır forma kadar değişik şekillerde seyredebilen pankreasın akut inflamasyonudur. Günümüzde tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen ağır pankreatitli olgularda halen yüksek oranlarda mortalite görülebilmektedir. Hastalık seyri sırasında gelişen koagülasyon bozuklukları, sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği mortalitede anahtar rol oynamaktadır.

Akut pankreatitin şiddeti ile ilişkili olarak bu hastalığın seyri sırasında koagülasyon bozuklukları gelişebilmektedir. Ancak bu hastalardaki koagülasyon bozukluğunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Akut pankreatitte artmış sitokin salınımı, inflamasyon ve oluşan endotel hasarı hiperkoagülabiliteye yol açabilmektedir. Son yıllarda trombin ile aktive edildikten sonra fibrinolizi inhibe ettiği için TAFİ (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) olarak adlandırılan yeni bir fibrinoliz inhibitörü tanımlanmıştır. TAFİ fibrindeki karboksi terminal lizin rezidülerini ayırarak plazminojenin bağlanmasını ve dolayısı ile plazmin oluşumunu sınırlandırarak fibrinolizi inhibe eder. Bu nedenle TAFİ aktivasyonunun artması sonucunda, fibrinolizin inhibisyonu ile protrombotik olaylar artabilmektedir. AP'li hastalarda koagülasyon bozukluğu ile ilgili çalışmalar bulunmakla beraber bu hastalarda TAFİ düzeyleri hakkında literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda akut pankreatitli hastalarda TAFİ düzeyi hakkında fikir sahibi olmak ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak, trombin-antitrombin III kompleks (TAT) düzeyi ile TAFİ düzeyi arasında ilişki olup olmadığına bakmak amaçlanmıştır. Bu parametrelerdeki değişikliklerin hastalığın derecesi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile korelasyonu değerlendirilecektir. Ayrıca bu hastalarda aşikar dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişiminden önceki dönemde koagülasyon bozukluğu hakkında fikir sahibi olunacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

AP, tipik olarak ani başlayan karın ağrısı, pankreatik enzimlerinin yüksekliği ile karakterize pankreasın akut inflamasyonudur. Hastalık, pankreas içinde sınırlanarak sekelsiz iyileşebilen hafif formdan çok hızla ilerleyen, çevre doku ve uzak sistemlerde yaygın tahribat yapan ve ölüme yol açabilen ağır forma kadar değişik şekillerde seyredebilmektedir. AP ataklarının %80-85'i hafif olup (ödematöz pankreatit) basit destek tedavisi ile 5-7 gün içinde kendiliğinden iyileşirken, olguların %15-20'sinde ciddi lokal ve sistemik komplikasyonlar (nekrotizan pankreatit) gelişmektedir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda AP tanısı ile yatan hastaların mortalitesi %10 (%2-22) oranında görülürken bu oran şiddetli pankreatitli hastalarda % 30 olarak bildirilmiştir (1). Günümüzde tanı ve tedavideki ilerlemelere bağlı olarak mortalite oranları azalmakla birlikte, özellikle ciddi nekrotizan pankreatitli olgularda halen yüksek oranlarda (%15-20) mortalite görülmektedir (2). Hastalığın ilk iki haftadaki mortalitesi genellikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliğine bağlı iken, daha sonra görülen mortalite genellikle sepsis ve sepsise bağlı komplikasyonlardandır.

2.1.Epidemiyoloji:

Yapılan çeşitli çalışmalarda AP insidansı, yılda 4,9-35/100.000 olarak bildirilmektedir (3). İnsidans yaşla birlikte artmaktadır. Avrupa ve İskandinav ülkelerinde, artan alkol tüketiminin yanı sıra tanı olanaklarının artması nedeniyle daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir (4). Hafif ödematöz pankreatitli olguların önemli bir kısmının hastaneye müracaat etmediği göz önüne alınırsa, gerçek sıklığın daha fazla olması gerektiği düşünülebilir. Ayrıca şiddetli pankreatit olgularında tanı konulmadan önce mortalite gelişebileceği göz önüne alınmalıdır.

2.2.Etiyoloji:

AP etiyojisinde başta safra yolu taşları olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır (Tablo 1). AP olgularının yaklaşık %75'i safra yolu taşları ve kronik alkol kullanımına bağlıdır. Batı ülkelerinde biliyer ve alkol kullanımına bağlı pankreatit sıklıkları birbirine yakınken, ülkemizde alkole bağlı pankreatitler daha az oranda görülmektedir.

Tablo 1. AP nedenleri**Obstrüktif nedenler**

Safra taşları, safra çamuru ve mikrolithiyazis, tümörler, parazitler,
Duodenal divertikül, anüler pankreas, kolodekosel, diğer

Alkol/ toksin/ ilaçlar

Etil alkol, metil alkol, akrep zehiri, organofosfat içeren insektisidler, ilaçlar

Metabolik nedenler

Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi

İnfeksiyonlar**Vasküler nedenler**

Vaskülitler, emboli, hipotansiyon

Travma**Endoskopik retrograt kolanjiopankreatikografi (ERCP)****Cerrahi****Hereditör/Genetik****Tartışmalı nedenler**

Pankreas divisium, oddi sfinkter disfonksiyonu

İdiopatik

Safra yolu taşları AP'lerin büyük kısmında etyolik neden olarak görülse de, safra taşı olan hastaların sadece %3-7'de pankreatit gelişmektedir (5). Cinsiyet ve safra yollarındaki taş boyutu, biliyer pankreatit gelişiminde risk faktörü olabilir. Safra taşları olan hastalarda AP gelişme riski erkeklerde nispeten daha fazladır. Ancak kadınlarda daha fazla safra taşı görüldüğünden biliyer pankreatit kadınlarda daha fazla görülmektedir (5). Mikrolithiyazisi olan hastalarda (< 5 mm), büyük safra taşı olan hastalara göre 4-5 kat daha fazla oranda pankreatit gelişmektedir (6). Biliyer kolik veya safra taşı hikâyesi olan hastalarda etiyolojide önce safra taşları akla gelmelidir. Laboratuvar bulgularında biliyer pankreatit tanısının konulmasında yardımcı olabilir. Pankreatit tanısı olan hastalarda serum alanin amino transferaz (ALT), bilirübin, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği öncelikli olarak biliyer pankreatiti düşündürmelidir. Yapılan bir meta-analizde safra taşı pankreatit tanısı için ALT konsantrasyonun 150 IU / L veya

daha fazla (yaklaşık üç kat yükseklik) olmasının %95 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (7). Safra taşlarına bağlı pankreatitler tekrarlama özelliğine sahip olsalarda bu olgularda kronikleşmeye gidiş nadirdir.

Alkole bağlı AP genellikle uzun süre alkol kullananlarda görülmektedir. Bununla birlikte kronik olarak alkol almayan fakat aşırı alkol alanlarda da AP gelişebilmektedir. Erkeklerde alkole ikincil AP daha sık görülmektedir. Alkole bağlı pankreatitin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Alkolün; oddi sfinkter fonksiyonunu bozarak safra veya duodenal içeriğin pankreatik kanala geçmesini kolaylaştırdığı ve pankreatik kanal geçirgenliğini artırarak pankreatik atağı başlattığı düşünülmektedir. Alkol direkt metabolik toksik etki ve kolinerjik mekanizmalarla pankreas sekresyonunun artışına yol açabilir. Ayrıca alkolün pankreas sıvısında protein yoğunluğunu yükselttiği ve bu proteinli materyalin kanalcıkları tıkadığıda ileri sürülmektedir (8).

Hipertrigliseridemi AP'in biliyer ve alkolden sonra üçüncü sıklıkta görülen nedenidir. Genellikle serum trigliserid seviyeleri 1000 mg/dl'yi aşanlarda AP görülebilmektedir. Hipertrigliseridemi AP'li hastaların %1,3-3,8'de etiyolojik nedendir (9). Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte lipazın etkisi ile pankreas içinde serbest yağ asitlerinin açığa çıkışı ve bunların toksik etkileri ile pankreasın küçük kapillerlerinde ve pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana gelmesi sonucu AP geliştiği düşünülmektedir (8). Beraberinde diyabet varlığı, alkol ve ilaç kullanımı (örn. östrojen) pankreatit riskini artırmaktadır.

Ampulla vateri düzeyinde obstrüksiyona yol açarak pankreatit oluşumuna yol açan diğer nadir nedenler ise periampuller divertikül, tümörler, parazitler, anüler pankreas ve koledokoseldir. Pankreas tümörleri Özellikle 40 yaşının üzerindeki hastalarda, AP kliniği ile ortaya çıkabilirler. Bölgeye metastaz yapan diğer kanserlerde nadiren AP'e yol açabilmektedir (8).

Hiperkalsemi AP'in nadir görülen nedenlerinden biridir. Pankreatik kanal içinde kalsiyum birikimi ve yüksek kalsiyumun parankim içinde tripsinojen aktivasyonuna yol açmasının pankreatite yol açtığı düşünülmektedir (10).

AP'in nadir görülen, ancak önemli nedenlerinden biriside ilaçlardır. Genellikle hafif klinik tabloya yol açmaktadırlar. İlaçlara bağlı pankreatit sıklığı %0,3-1,4 olarak bildirilmiştir (11,12). Azathioprin, 6-Mercaptopurin, L-asparaginaz, 2-3 dideoksinosin ve pentamidinin AP gelişimiyle güçlü ilişkisi vardır. Asetaminofen, ergotamin, ACE inhibitörleri, 5-ASA, tiazidler, isotretinoin, valporik asit, furasemid, östrojen ve tetrasiklinlerin ise AP gelişimiyle ilişkisi zayıftır. İlaçların bir kısmı idiosenkrazik olarak (örneğin, 6-

merkaptopurin, aminosalisilat, sülfonamidler), bir kısmı doğrudan toksik etki (örneğin diüretikler, sulfonamidler), bir kısmı da toksik metabolit birikime (Na valporat, didanosin) bağlı olarak pankreatit oluşturmaktadır.

İnfeksiyonlardan en sık kabakulak ve koksaki B virüsleri pankreatitten sorumlu tutulmuştur. Viral hepatit, ekovirüs, HIV, CMV, HSV, rubella gibi viral ajanlar, mikoplazma pnömoni, legionella, leptospira, brusella, salmonella, tüberküloz gibi bakteriyel, aspergillus ve kandida gibi funguslar ve toksoplazma, askaris gibi paraziter enfeksiyonlar sırasında da AP gelişebilmektedir. Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AİDS) olgularının % 40'ında hiperamilazemi vardır. Ancak bunların %10'unda gerçek anlamda pankreatit söz konusudur. AİDS 'li hastalarda tanı sadece enzim yükselmesiyle konamaz.

Pankreas retroperitoneal yerleşimli bir organ olduğundan künt veya penetran travmalar nadiren pankreatite yol açabilir. Travmatik pankreatit tanısının konulmasında pankreatitten şüphelenmek önemlidir. Çocuklardaki pankreatin en sık nedeni künt karın travmalarıdır. Travma sırasında ana pankreatik kanalın zedelenmesi, AP'le birlikte psödokist, pankreatik asit ve fistül gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

ERCP uygulanan hastaların %35-70'inde asemptomatik hiperamilazemi görülür (13). ERCP sonrası hiperamilazemi ile birlikte bulantı, kusma ve persistan karın ağrısının olması ile pankreatit tanısı konulmaktadır. ERCP sonrası AP olasılığı, kullanılan kontrast maddenin cinsi ve miktarı, pankreatik kanalın katerizasyon sayısı, pankreatik kanalın kontrast madde ile aşırı doldurulması, pankreas kanalında altta yatan patoloji ve sfinkterotomi sonrası ampullada oluşan hasarın derecesi ile ilgilidir. Tanısal ERCP uygulanan hastaların yaklaşık %3'de, tıropatik ERCP uygulanan hastaların yaklaşık %5'de ve oddi sfinkterinin manometrik incelemelerinden sonra ise %25 oranında pankreatit gelişebilmektedir (14).

Postoperatif pankreatit ekstraabdominal veya abdominal operasyonlar sonrası nadir görülebilen bir durum olmakla birlikte, mortalitesi %35 dir (8). Operasyona bağlı olarak ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidi, hiperlipidemi, viral enfeksiyonlar, vaskülit ve immünsupresif tedaviler AP nedeni olarak suçlanmaktadır. Bu hastalardaki mortalite ve morbiditenin yüksek olmasının nedeni; tanıda gecikme, hipotansiyon, kullanılan ilaçlar ve enfeksiyonlar ile ilişkilidir (8).

Çocukluk döneminde görülen pankreatitlerde genellikle kalıtsal bir neden (örneğin, hiperlipidemi ya da kalıtsal kronik pankreatit), enfeksiyon (örneğin, kabakulak), ya da travma söz konusudur.

Olgularının yaklaşık %10-30'unda etiyoloji ortaya konulamamakta ve bunlar idiyopatik pankreatit pankreatit olarak isimlendirilmektedir. İdiyopatik gruba giren olguların büyük çoğunluğundan mikrolithiyazis ve safra çamuru sorumlu olduğu düşünülmektedir (15). Biliyer mikrolithiyazis olgularında, ancak ERCP esnasında veya duodenal tubaj esnasında alınan safranin mikroskopik incelenmesinde kolesterol monohidrat kristalleri veya Ca bilirübinat granüllerinin görülmesi ile tanı konulabilmektedir. Herediter pankreatitler kromozom analizi yapılmadığı takdirde idiyopatik pankreatit alt grubu içinde mütalaa edilebilmektedirler.

2.3.Patogenezi:

AP patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak deneysel çalışmalar, pankreatik enzimlerin intrapankreatik aktivasyonunun patogenezdaki en önemli faktör olduğunu düşündürmektedir. Pankreatik enzimler, pankreas asiner hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra golgi cisimciğinde depolanmakta ve gerektiğinde pankreas kanalına sekrete edilmektedir. Pankreas enzimleri pankreas içinde inaktif halde bulunurlar. Pankreas enzimlerinin prematür olarak pankreas içinde aktivasyonu pankreatit atağının başlamasına yol açmaktadır.

Bilindiği gibi pankreatik enzimler asinüslerde proenzim formunda bulunurlar ve enzimatik aktivitelerini göstermeleri için aktive olmaları gerekir. Pankreasta salgılanan tripsinojen normalde duodenuma geçtikten sonra enterokinazlar ile aktif tripsine çevrilmektedir. Önemli bir proteolitik enzim olan tripsinin pankreas asinüsleri içinde erken aktivasyonu AP patogenezinde merkezi rol oynamaktadır. Az miktarda tripsinojen pankreas içinde spontan olarak aktive olabilir. Ancak pankreasta aktive tripsinojeni hızla uzaklaştıran mekanizmalar bulunmaktadır. İlk savunma hattı serum tripsin inhibitörü olup, bu proteaz inhibitörü aktive tripsinin yaklaşık %20'sini inaktive etmektedir. İkinci savunma mekanizması aktive tripsinin prematür otolizidir. Bu mekanizmanın olmamasının herediter pankreatitlerin etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bir diğer mekanizma mezotripsin ve enzim Y tarafından tripsinin inaktive edilmesidir. Ayrıca pankreatik intertisyumda alfa-1 antitripsin ve alfa-2-makroglobulin gibi nonspesifik proteaz inhibitörleri tripsini inaktive etmektedir.

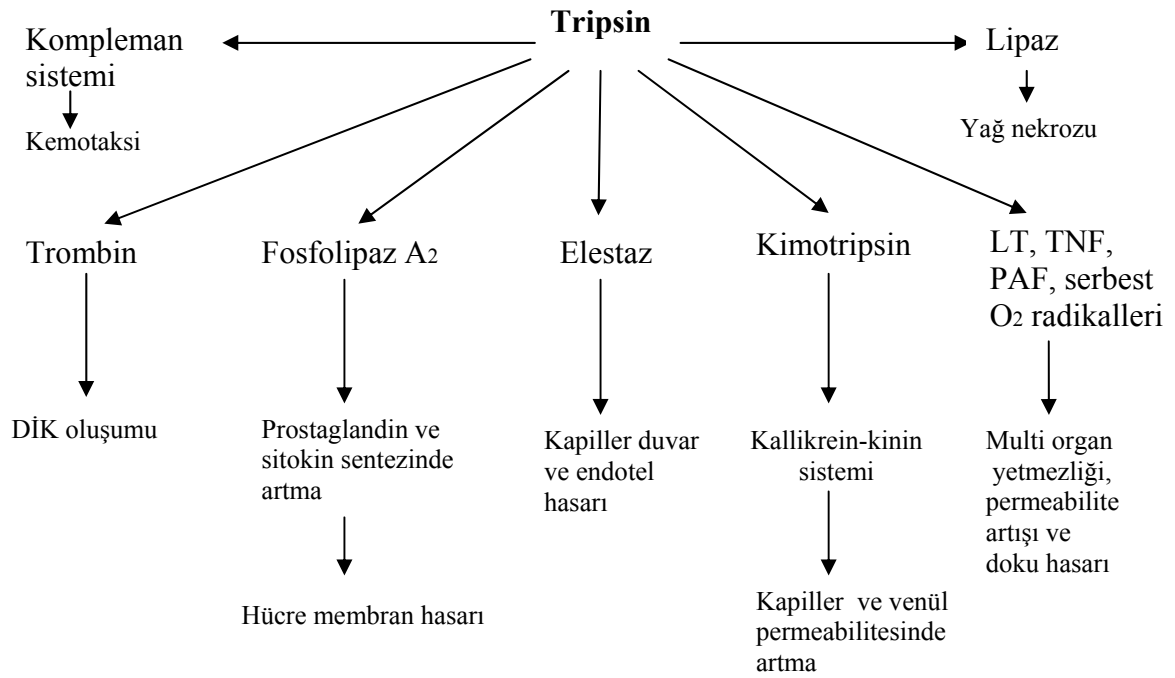
Tripsinin pankreatik asiner hücreleri içinde lizozomal enzimler tarafından aktif hale getirildiği gösterilmiştir. Normal şartlar altında asiner hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda bulunan proteolitik ve lizozomal enzimler birbiriyle reaksiyona girmezler.

Lizozomal enzimlerin değişik nedenlerle aktive olarak tripsini aktif hale getirmesi AP gelişmesinde tetiği çekmektedir. Safra, duodenal içerik, alkol, ilaçlar, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi, viral ajanlar ve iskemi gibi faktörler lizozom üzerinden tripsin aktivasyonuna neden olarak akut pankreatide yol açmaktadır.

Tripsinin pankreas içinde aktive olması ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürölmektedir. Bu teorilerden birincisine göre, pankreatik kanalın tıkanması ile birlikte devam eden pankreatik sekresyon, pankreatik kanal içinde basınç artışına neden olmaktadır. Basınç artması sonucu kanalın hasara uğraması ve pankreatik sıvının parankime dağılması, pankreas enzimlerini aktif hale getirmektedir (16,17). Bir başka teoriye göre biliyopankreatik kanalın safra taşı ile tıkanması sonucu, safranın pankreas kanalına girerek pankreas enzimlerini aktive etmesi AP'e neden olmaktadır (16). Üçüncü bir teoriye göre duodenum içeriğinin pankreas kanalına reflüsü pankreas enzimlerini aktive ederek pankreatite neden olmaktadır.

Tripsin bir çok proenzimi zincirleme aktifleştirerek AP'in lokal veya ciddi sistemik komplikasyonlarına yol açar (şekil 1) (18). Elastaz, kapiller duvar ve endotel hasarına yol açar, aktive olan kompleman sistemi lökosit kemotaksisine ve daha fazla inflamatuvar yanıtı, lipaz yağ dokusu nekrozuna, fosfolipaz A₂ hücre membran hasarına, trombin DİK oluşumuna, lökotrien, TNF-alfa, platelet aktive edici faktör ve serbest O₂ radikalleri kapiller permeabilite artışı, lokal doku hasarı, multiorgan yetmezliğine, kallikrein-kinin sistemi de kapiller ve venöllerde permeabilite artışına yol açar (18). Dolaşımda bulunan proteaz inhibitörleri doku hasarının sınırlandırılmasında önemli rol oynarlar. Majör serum proteaz inhibitörleri; alfa-2 makroglobin, alfa-1 antitripsin, anti-kimotripsin, serum tripsin inhibitör ve Cl esteraz inhibitördür.

Şekil 1. Akut pankreatitte inflamatuvar proses (18)



2.4.Klinik bulgular:

AP'te hastaların hemen tamamında görülen en önemli klinik bulgu karın ağrısıdır. Ağrı, genellikle ağır yemek veya aşırı alkol alımıyla başlar. Sıklıkla epigastriumda künt veya batıcı tarzda bir ağrı olup genellikle sırtta yayılır. Ağrının bazen sternum altına, her iki hipokondriuma, nadiren de sol veya sağ alt karın kadrantlara yayılabileceği unutulmamalıdır. Ağrı genellikle 15 ila 60 dakikada en üst düzeye ulaşır ve devamlılık kazanır. Hafif AP olgularında, ağrı genellikle 1-3 gün kadar devam eder. Ağrının uzun sürmesi pankreatit atağının ciddi olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. AP ağrısı genellikle hastayı acil servis veya hastaneye götürecek kadar gürültülü bir tablodur. Postprandiyal biliyer kolik ağrısı pankreatit habercisi olabilir. Biliyer kolik ağrısı sıklıkla 6 ila 8 saat sürerken, pankreatit ağrısı günlerce sürebilir. Öte yandan, alkol ile ilgili AP sıklıkla alkol alımından 1 ila 3 gün sonra ortaya çıkar. Hastaların %90'ında bulantı ve kusma karın ağrısına eşlik etmektedir. Huzursuzluk ve ajitasyon diğer önemli belirtilerdir. Nekrotizan pankreatitli hastalarda koma-konfüzyon, ensefalopati ve psikoz gibi nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir.

2.5.Fizik muayene;

Fizik muayene bulguları pankreatit atağının şiddetine bağlı olarak değişir. Fulminan atak geçiren hastalarda kusma, retroperitoneal alana plazma kaçıışı, barsak lümeninde sıvı birikmesi, hemorajiler, salınan vazoaktif aminlerin dolaşıma geçmesi ile oluşan periferik vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına bağlı hipotansiyon, taşikardi ve hipovolemik şok görülebilir.

Hastalarda 38-39°C'ye varan ateş görülebilir. Ateş her zaman enfeksiyon varlığını göstermez. Ancak bacaklı bir ateş varlığı infekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni veya kolanjit gibi bir komplikasyonlara bağlı olabilir.

Epigastrik hassasiyet, AP'te sık rastlanan bir bulgudur. Şiddetli pankreatit olgularında defans ve rebound gibi periton irritasyon bulguları görülebilir. Hastalarda elektrolit imbalansı, hastalığın ince barsak ve kolon mezenterine yayılması ve/veya pankreatik aside bağlı peritonit sonucu barsak seslerinde azalma, abdominal distansiyon ve ileus tablosu gelişebilir. Hastalarda saptanan pankreatik asit ve palpabl kitle (psödokist) komplikasyonlu şiddetli olguları düşündüren muayene bulgularıdır. Psödokist içine veya pankreatik kanal içine kanama (hemosuccus pancreaticus) olabilir. Pankreatik kanal içine kanama endoskopik olarak ampulladan kanama şeklinde tanınabilir. Nekrotizan pankreatiti olan hastalarda nadiren görülebilen bir diğer batın muayene bulgusunda, retroperitoneal kanamaya bağlı olarak her iki kolik bölgede (Grey-Turner belirtisi) ya da göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ekimotik alanların görülmesidir. Hemorajik komplikasyonlar kötü prognoz ile ilişkilidir.

AP vakalarının bir kısmında inflamatuvar olayın diafragma aracılığı ile toraksa yayılımı sonucu plevral efüzyon gelişebilir. Efüzyon sol hemitoraksta daha sık görülür. Plevral efüzyon genellikle az miktarda, eksüda özelliğinde ve sıklıkla hemorajiktir. Hastalarda hıçkırık, yan ağrısı ve dispneye yol açabilir.

Özellikle distal ekstremitelerde deri altı yağ dokusu nekrozlarına bağlı, kırmızı ve ağrılı subkutan nodüler (pannikülit) hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkan ve kliniğin düzelmesi ile ortadan kaybolan bulgulardır. Ayrıca bacaklarda tromboflebit ve poliartrit görülebilen diğer muayene bulgularıdır.

Pankreas dokusundaki ödem nedeni ile koledok distaline bası veya koledokolithiyazise bağlı olarak hastaların yaklaşık %40'da sarılık görülmektedir. Ayrıca alkolik pankreatitli hastalarda hepatomegali, hiperlipidemik pankreatitte ksantomlar gibi altta yatan hastalığa bağlı bulgularda fizik muayenede saptanabilir.

2.6.Laboratuvar bulguları:

AP tanısında çok sayıda biyokimyasal test kullanılmaktadır. Bunlar, pankreas sindirim enzimlerinin ve nonenzimatik pankreas salgılarının serum ya da idrar düzeyleri ve nonspesifik inflamasyon belirteçleri olarak sınıflandırılabilir. AP'in erken döneminde pankreas enzimlerinin sentezi devam ederken sekresyonda sorun vardır. Sonuçta sindirim enzimleri, bazolateral membran yolu ile asiner hücrelerden interstisyel alana ve sistemik dolaşıma geçer. Böylece pankreatitin erken dönemde bu enzimlerin serum düzeyleri yükselir.

2.6.1.Pankreatik enzimler:

Serum amilaz düzeyi AP tanısında en sık kullanılan testtir. Serum amilaz düzeyi AP için %80-90 sensivite ve %70 spesifite gösterir (19). AP başladıktan sonra 6 ila 12 saat içinde yükselir ve kandan hızla (yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat) temizlenir. Komplike olmayan panreatit ataklarında serum amilaz düzeyleri genellikle 3-5 gün içinde normale gelirken komplikasyon varlığında uzun süre yüksek kalabilir. AP'te serum amilaz konsantrasyonu genellikle normalin üç katından fazladır. Ancak, amilaz düzeyleri normal ya da hafif yükselmiş pankreatit olguları da olabilir. Amilaz düzeyi, pankreatitin ağırlığı ile ilişkisizdir. Serum amilazı pankreatite spesifik değildir ve AP dışında pek çok neden amilaz düzeylerini yükseltebilir. Total serum amilazı pankreatik ve tükürük izoamilazı diye ikiye ayrılmaktadır. Serumda izoenzim p-amilaz pankreas için spesifiktir ancak ölçümü zordur, bu izoenzim total amilazın % 40'ını oluşturur ve yarı ömrü 2-3 saattir. Diğer izoenzim ise tükürük bezi amilazı yani S-amilazdır. Total serum amilaz seviyesi yüksek olan olgularda amilaz izoenzimlerinin tayini, atipik pankreatit tablolarının araştırılması ve hiperamilazeminin diğer nedenlerinin bulunmasında yardımcı olabilir. Serum total amilaz değerinin yüksek bulunduğu makroamilazemi nadir bir durumdur. Bu hastalarda gerçekte bir pankreas hastalığı yoktur. Bu olgularda, amilazın immünglobulin A ile kompleksler yapması veya amilaz moleküllerinin birbirleri ile kümeleşerek makromolekülleri oluşturması söz konusudur (20). Serum amilazı ve diğer pankreatik enzimlerin önemli bir kısmı retküloendotelial sistem tarafından elimine edilmekle birlikte % 25'i intakt formu halinde böbrekten atılır. Serum amilaz seviyesi; alkolik pankreatit, pankreatik kanser ve penetre ülserde, biliyer pankreatite oranla daha düşüktür.

Lipaz, AP'li hastalarda %87 oranında yüksek bulunmaktadır. Lipazın çoğu pankreas kaynaklı olduğu için AP için spesifitesi %90 ve sensitivitesi %85-100 olup, amilaza göre daha yüksektir (21). Amilaza göre serumda daha erken yükselir ve daha uzun süre yüksek kalır. Ancak rutinde çok kullanılmaz. Renal yetmezliklerde 2 katından daha az yükselir. İnflamatuvar ve perforat barsak olgularında, diabetik ketoasidozlarda, AP olmadan serum lipaz düzeyleri artabilir.

AP'de amilaz ve lipaz dışında fosfolipaz A, tripsin, karboksilester lipaz, karboksipeptidaz A, elastaz, ribonükleaz ve co-lipaz gibi bir çok pankreas sindirim enzimi sistemik dolaşıma geçer ve bunların serum düzeyleri artar. Bunların ölçümü daha karmaşık, pahalı ve daha fazla zaman gerektirdiği için rutinde kullanılmaz. Ayrıca bu enzimlerin hiçbirisi klinikte amilaz ve lipaza üstün değildir. Hastaneye geç başvurup, serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal olan hastalarda faydalı olabilirler. Çünkü bunların serum düzeyleri daha uzun süre yüksek kalır. Bunlardan serum tripsinojen-2 özellikle ERCP sonrası pankreatit erken tanısında yararlı olabilir (22).

2.6.2. Nonenzimatik pankreas salgı ürünleri:

Nonenzimatik proteinler AP'in erken döneminde aşırı eksprese edilirler. Pankreatit ile ilişkili protein normal pankreasta tespit edilemeyen bir ısı şok proteinidir. Ancak AP'de sentezi belirgin olarak artar. Ancak AP tanısında konvansiyonel testlere üstünlüğü yoktur. AP diğer potansiyel bir belirteci olan tripsinojen aktivasyon peptid (TAP), tripsinojenden aktif tripsin oluşumunda rol oynar. Tripsin aktivasyonu muhtemelen AP patogenezinde erken bir olay olduğu için, TAP erken AP tanısında yararlı olabilir. TAP ve karboksipeptidaz aktivasyon peptid pankreatit şiddetinin göstergesi olarak kullanılabilinecek umut verici diğer pankreas salgı ürünleridir (23).

2.6.3. Nonspesifik inflamasyon belirteçleri:

İnterlökin-6, interlökin-8, interlökin-10, TNF- α , PMN (polimorfnükleer) elastaz ve C-reaktif protein (CRP) gibi nonspesifik inflamasyon belirteçleri AP'in şiddetinin belirlenmesinde faydalı olabilirler. Ancak bu belirteçlerin bakılması zor ve pahalıdır. AP'in ilk 48 saati içinde bakılan ve 150 mg/dl üzerindeki CRP düzeyleri hafif ile şiddetli olguların ayrılmasında faydalı olabilir (23).

2.6.4.Standart kan testleri:

Şiddetli pankreatitli olgularda genellikle lökositoz vardır. Lokositoz, %80 olguda ve $10.000-25.000/mm^3$ değerleri arasında ve nötrofil ağırlıklıdır. Hematokrit, ilk dönemlerde hemokonsantrasyon nedeniyle yüksek görülse de kayıpların yerine konması ile anemi ortaya çıkar. Geçici hafif hiperglisemi AP'te sık görülen bir bulgudur. Ancak 200 mg/dl'nin üzerinde olması yaygın nekrozu ve kötü prognozu gösterir. Hiperglisemi azalmış insülin salgısı, artmış glikojenoliz ve adrenal glukokortikoid ve katekolamin salınımı gibi multifaktoriyel nedenlerden kaynaklanabilir. Serum AST, ALT, ALP ve serum bilirubinleri özellikle biliyer pankreatit olgularında artabilir. Hipokalsemi %30 olguda ve 2-3.günde görülüp nadiren tedavi gerektirir. İyileştikten sonra birkaç hafta devam edebilir. Hipokalseminin sebebi albumin düzeyinde azalma (bu durumda iyonize Ca düzeyi normaldir) ve yağ nekrozu bölgelerinde yağ asitleri aracılığıyla kalsiyumun sabunlaşarak çökmesidir. Hipertrigliseridemi, %15-20 oranında görülür ve 1700-2000 mg/dl değerlerine ulaşabilir. Kolesterol düzeyi normal veya hafif yüksek olabilir.

2.7.Görüntüleme yöntemleri

2.7.1.Direkt grafiler:

Ayakta direkt karın grafisi (ADKG); ileus, perforasyon gibi karın ağrısının diğer nedenlerinin dışlanması yardımcı olur. Ayrıca ADKG'de pankreasa uyan alanda ince barsak anslarının hava ile dolu olduğu görülebilir vebu bulguya sentinel loop belirtisi denir. Psoas kası ve böbrek konturlarının silinmesi, pankreatitin çevreye yayıldığına işarettir. Ekstralüminal gaz varlığı, pankreatik abse şüphesini uyandırmalıdır. Ayrıca kalsifiye safra ve pankreas taşları da direkt grafide saptanabilir. Paralitik ileus varlığında ise tüm ince barsak ansları hava ile doludur. Akciğer grafisinde; plevral effüzyon, akciğer alt loblarda atelektazi, infiltrasyon ve pulmoner ödem saptanabilir.

2.7.2.Ultrasonografi (USG):

Mobil ve süratle kullanılabilir bir görüntüleme aracı olması nedeniyle, özellikle yoğun bakımda bulunan ve mobilizasyonu güç olan hastalarda, başlangıç değerlendirmesinde ve gelişen sıvı koleksiyonlarının dreneja uygun olup olmadıklarına karar verilmesinde yararlıdır. Akut pankreatit bulguları olan hastalarda klasik olarak USG'de pankreasta diffüz ekojenite azalması, pankreasta genişleme ve peripankreatik sıvı görülebilir. Ancak, hastala-

rın %25-35’de gaz nedeni ile pankreas görülemez. Ayrıca pankreatik kist, abse formasyonunu ve safra taşlarını yüksek sensivite ve spesifite ile gösterebilir.

2.7.3.Endoskopik ultrasonografi (EUS):

Pankreasın incelenmesinde en yararlı yöntemlerden birisidir. Ancak ekspertiz gerektirmektedir. Pankreastaki nekroz alanlarının ortaya konulmasında ve varsa ana safra kanalında taşın gösterilmesinde oldukça duyarlı bir yöntemdir.

2.7.4.Bilgisayarlı tomografi (BT):

Kontrastlı BT, AP tanısı ve komplikasyonlarının belirlenmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Nekrotizan pankreatit tanısında kontrastlı karın BT altın standar kabul edilmektedir. Hafif vakalarda %10-15 normal bulunabilir. BT’de sadece pankreatik genişleme görülebilir. Pankreatik ödem ve inflamasyon çevre yağ dokusuna yayılırsa, pankreasın sınırları düzensizleşir. BT ile yapılan skrolama, prognozu ve hastanın kliniğini değerlendirmede bir başka önemli faktördür.

2.7.5.Magnetik rezonans kolajipankreatografi (MRCP):

Batın MR, AP’li hastalarda, BT’den daha fazla bilgi vermez. Ancak böbrek yetmezliği veya alerjik reaksiyon nedeni ile BT çekilemeyen hastalarda düşünülebilir. MRCP, AP’te biliyer ve non-biliyer ayırımında, EUS ile birlikte en duyarlı yöntemdir. Ancak çapı 2-3 mm’den küçük taşları göstermez.

2.7.6.ERCP:

AP’te ERCP’nin başlıca endikasyonu, ciddi safra taşı pankreatitli hastalarda ana safra kanalındaki taşı göstermek ve çıkarmaktır. Bu işlem akut pankretitin erken döneminde yapılabilir. AP’in iyileşmesinden sonra geç dönemde yapılan ERCP ile safra taşı, periampüller tümör, pankreas divisum gibi etiyolojik faktörlerin teşhisinde fayda sağlanabilir.

2.8.Akut pankreatitte ayırıcı tanı:

AP’le ayırıcı tanıya sıklıkla giren hastalıklar penetre peptik ülser, peptik ülser perforasyonu, mezenter iskemi ve akut kolesistittir. Daha nadiren retroçekal akut apandisit, aort diseksiyonu, peritonit, ektopik gebelik, renal kolik, jinekolojik enfeksiyonlar,

divertikülit, kolon perforasyonu, pnomoni, diabetik ketoasidoz ve miyokard infarktüsü ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır. Penetre duodenal ülser genellikle üst abdominal grafiler ve/veya endoskopiyle tanımlanabilir. Perfore peptik ülserde serum amilaz değeri normalin 2 katından fazla yüksek olabilir. Perforasyonda ağrı çok ani başlar ve periton iritasyon bulguları AP'e göre daha yaygındır. Ayakta direk karın grafisinde diafragma altında serbest hava görülmesi perforasyon tanısını koydurur. Akut kolesistitte hafif bir hiperamilazemi vardır. Bu hastalarda ağrı genellikle sağ üst kadrantadır. Murphy işareti pozitif olup, muayenede bazen kese dolgun şekilde ele gelebilir. Abdomen USG, kolesistiti saptamada ve ayırıcı tanıda değerli bir tetkik yöntemidir. Mekanik etkilere bağlı intestinal obstruksiyonun karakteristik değişiklikleri abdominal filmlerle ayrılabilir. Akut mezenterik vasküler obstrüksiyon; genelde yaşlı ve debil hastalarda lökositoz, abdominal distansiyon, kanlı ishal, parasentezde kanlı sıvı aspirasyonu ve arteriografide damar tıkanıklığı gösterilerek tanınabilir. Sistemik Lupus Eritematozus ve Poliarteritis Nodosa gibi vaskülitlerin komplikasyonu sonucu da AP gelişebileceğinden bunlar pankreatitle karışabilir. Diabetik ketoasidoz tamamen pankreatiti taklit eden abdominal ağrı ve total serum amilaz artışıyla birlikte olsada, serum lipaz ve pankreatik izomilaz bunlarda yükselmez.

2.9.Akut pankreatit komplikasyonları:

2.9.1.Pankreatik nekroz:

AP'li hastaların %20'de BT'de pankreasta nekroz görülmektedir. Nekrotizan pankreatitli hastaların %20-50'de nekroz enfekte olmaktadır (8). Pankreatik nekrozun enfeksiyonu, genellikle pankreatit başlangıcından sonraki ilk 2 hafta içinde görülmektedir. Enfekte pankreatik nekroz abseden ayrılmalıdır. Pankreatik abse, pankreatit başlangıcından sonra ilk ay içinde gelişmektedir. Nekrotik doku BT ile saptandığında ince iğne aspirasyonu yapılarak abse araştırılmalıdır. Enfekte pankreatik nekrozda, enfekte pankreasın solid kısmı perkütan drenaja uygun olmadığından cerrahi debridmanla tedavi edilmelidir. Etken organizma daha çok gram negatif bakterilerdir ve medikal tedavide pankreasa iyi penetre olabilen imipenem ve metranidazol gibi antibiyotikler tercih edilmelidir. Enfeksiyon gelişiminde pankreatik ve peripankreatik nekroz genişliği, hipoperfüzyon ve organ yetmezliği başta gelen nedenlerdir.

2.9.2.Pankreatik psödokist:

Pankreas kanalının rüptürüne bağlı olarak oluşan pankreatik enzimden zengin, duvarı gerçek kist gibi epitel ile değil de nekroz, granülasyon dokusu ve fibröz yapıyla çevrili kisttir. Akut ve kronik pankreatit ve pankreas travmaları sonucu meydana gelebilir. Genellikle AP başlangıcından 1-4 hafta sonra gelişir. Ortalama %85'i pankreas gövde veya kuyruğunda, %15'i baş kısmında yerleşir. Bazı hastalarda iki veya daha fazla sayıda olabilir. AP'li hastaların %15-20 de görülür. En sık klinik bulgu epigastrik ağrı ve muayenede kütle saptanmasıdır. Mide ve duodenum basısına bağlı bulantı-kusma, safra yolu obstrüksiyonu, pararenal, parasplenik, toraks gibi alanlara diseksiyon, damar duvarı erozyonuna bağlı olarak kanamaya yol açabilir. Aseptomatik hastalarda USG ile 3-6 ayda bir takip edilir. USG ile yapılan çalışmalarda psödokistlerin %25-40 oranında kaybolduğu görülmüştür, ancak çapı 5 cm'den büyük ve, 6 haftadan uzun süre kendiliğinden rezorbe olmayanlar drenaj için uygun olabilir (8). Drenaj için endoskopik, radyolojik ve cerrahi yöntemler kullanılabilir.

2.9.3.Gastrointestinal kanama:

Bu hastalarda gastrointestinal sistem kanamaları; stres ülserleri, alkolik gastropati, splenik ven trombozuna bağlı varis kanamaları, splenik ve portal ven rüptürü, pankreatik psodoanevrizma kanaması ve psodoanevrizma rüptürüne bağlı olabilir. Ayrıca bu hastalığın seyri sırasında gelişen koagülasyon bozuklukları trombozun yanında kanamaya da yol açabilir.

2.9.4.Pankreas dokusuna veya etrafına sıvı toplanması:

Ağır pankreatitli olguların %50'de görülebilen sıklıkla hemorajik bir sıvının pankreas içine veya etrafına toplanmasından ibarettir. Bu sıvı enfekte olabilir veya uzun sürerse etrafında bir granülasyon dokusu gelişerek psödokiste dönüşebilir. Bu sıvı genellikle pankreastaki inflamasyon geriledikçe zamanla kaybolmaktadır. Ancak bazen giderek çoğalabilir ve bu durumda cerrahi veya perkütan drenaj yapılması gerekebilir.

2.9.5.Pankreatik abse:

Pankreas içinde ve peripankreatik bölgedeki nekrozlu alanların enfekte olması pankreatik veya peripankreatik abseye yol açabilir. AP sırasında %10 oranında görülmektedir. Absenin karakteristik belirtileri ateş, lökositoz, ileus ve daha önce iyileşme eğilimine

giren pankreatitte, kliniğin tekrar kötüleşmesidir. Pankreatik abse şüphesinde BT veya USG ile değerlendirilip tedavide antibiyoterapiye ilave olarak, cerrahi veya perkütan drenaj yapılmalıdır. Drene edilmeyen abselerde mortalite çok yüksektir.

2.9.6.Pankreatik asit:

Pankreas dokusunun kapsülü olmadığından, içindeki sıvının kolayca pankreas dışına, oradan da periton boşluğuna geçmesi beklenen bir durumdur. Pankreatik kanalın rüptürü bu asidin daha büyük hacimlere ulaşmasını sağlar.

2.9.7.Sistemik komplikasyonlar:

AP’te en sık görülen sistemik komplikasyonlar solunum ve böbrek yetmezliğidir. Solunum yetmezliği plevral efüzyon, pnömoni, atelektazi ve erişkinin sıkıntılı solunum sendromuna (ARDS) bağlı olabilir. ARDS’nin en önemli nedeni fosfolipaz A₂’nin pulmoner sulfaktan yıkımı ve akciğer asiner membran hasarı yapmasıdır. ARDS gelişen olgularda mortalite oldukça yüksektir. Ayrıca ciddi pankreatitli olgularda infradiafragmatik inflamasyon ve atelektaziye bağlı olarak hipoksemi ve respiratuar alkaloz görülebilir. Solunum sistemi komplikasyonu gelişen hastalarda oksijen desteği, antibiyoterapi, torasentez ve bazen solunum desteği gerekebilir. Diğer sık görülen komplikasyonlardan böbrek yetmezliğinin nedeni, hipovolemi ve hipovolemik şoka bağlı prerenal azotemidir. Şok genellikle üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı, kusma ve interstisyel visseral ödeme bağlı hipovolemi, vazoaktif aminler, miyokart enfarktüsü, perikardiyal efüzyon veya sepsise bağlı olarak gelişir. Bu hastalarda mortalite yüksek olup intravenöz sıvı desteği ve gerekirse diyaliz uygulanmalıdır.,

Kalp yetersizliği, ani ölüm, DİK, ensefelopati, psikoz, metastatik yağ nekrozu (cilt, kemik, beyin), yağ embolisi ve hiperglisemi, hipokalsemi, hiperlipidemi, metabolik asidoz gibi metabolik bozuluklar AP’in diğer komplikasyonları arasında sayılabilir.

2.10.Akut pankreatit şiddetinin belirlenmesi:

AP’li hastalarda şiddetin belirlenmesi tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle şiddetli seyredecek hastaların belirlenmesi amacıyla klinik, laboratuvar ve radyolojik risk faktörlerine dayalı çeşitli skorelama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu skorelama sistemlerinin hiçbirisi prognoz ve klinik seyrin kesin bir öngörücüsü değildir. Bun-

dan dolayı çok sayıda skorlama geliştirilmiş ve hala geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak, bu skorlama sistemlerin pek çoğu rutinde kullanılmamaktadır.

AP hastalarında prognozu değerlendirmek amacıyla en yaygın kullanılan skorlama sistemlerinden biri Ranson kriterleridir (Tablo 2)(24). Ranson'un tanımladığı bu kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson, skorlama sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH) , AST olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, BUN, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı açığı olmak üzere 6 kriter esas alınır. Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiş, 70 yaş üzeri hastalar için bazı kriterler de ayrıcalıklı olarak vurgulanmıştır. Ranson kriterlerinden bir veya iki kritere sahip olanlar hafif gruba girer ve bunlarda mortalite %3'den azdır. Üç veya beş kritere sahip olanlarda mortalite %10-15'dir. Altı veya daha fazla kriteri olanlarda mortalite belirgin olarak artmakta ve %40'lara çıkmaktadır (25). Ranson kriterleri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya devam etmekle birlikte, 110 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizinde bu kriterler, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde zayıf bir belirleyici olarak bulunmuştur (26).

Tablo 2. Ranson Kriterleri (24)

Safra taşına bağlı pankreatit		Safra taşı dışındaki nedenlere bağlı pankreatit	
Başvuruda	İlk 48 saat içinde	Başvuruda	İlk 48 saat içinde
Yaş > 70	Hematokritte azalma $\geq$ % 10	Yaş > 55	Hematokritte azalma > % 10
Lökosit > 18000 /mm ³	BUN artışı > 2 mg/dl (sıvı desteğine rağmen)	Lökosit > 16000 /mm ³	BUN artışı $\geq$ 5 mg/dl (sıvı desteğine rağmen)
Kan şekeri > 220 mg/dl	Ca < 8 mg/dl	Kan şekeri > 200 mg/dl	Ca < 8 mg/dl
Serum LDH > 400 IU/dl	Baz açığının > 5 mEq/L	Serum LDH > 350 IU/dl	Baz açığı > 4 mEq/L
AST > 250 U/dl	Sıvı sekestresyonu > 4 L	AST > 250 U/dl	Sıvı sekestrasyonu > 6 L
			Arteriyel PaO ₂ < 60 mmH

APACHE II (The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) sistemi ise özellikle yoğun bakım şartlarında pankreatitle birlikte birçok hastalık için de uygulanan, yaş, kronik sağlık durumu ve ateş, ortalama arteriyel basınç, kalp hızı, dakika solunum sa-

yısı, PO₂, arteriyel PH, serum Na, K, kreatinin, HCO₃ düzeyleri, hematokrit ve lokosit gibi bazı fizyolojik kriterler ile hesaplanan bir skorum sistemidir. Devamlı laboratuvar ölçümlerine dayanması ve kompleks bilgisayar hesaplamaları gerektirdiğinden pek kullanılmaz. Yapılan çalışmalar Apache II skoru sekizin altında olanlarda mortalite %4'den az görülürken, skoru sekizin üzerinde olanlarda mortalite %11-18'e çıkmaktadır (25,27).

Balthazar skorum sistemi BT ile yapılır. Buna göre BT'de sıvı koleksiyonlarının varlığı, nekroz, inflamasyon derecesine dayanarak şiddet indeksi geliştirilmiştir (Tablo 3)(28). BT şiddet indeksi ile 268 AP'li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada; BT şiddet indeksi >5 olan hastalarda daha düşük indeksi olan hastalara göre 8 kat daha fazla mortalite, 17 kat daha fazla hastanede kalış süresi ve 10 kat daha fazla nekrozektomi ihtiyacı saptanmıştır (29).

Tablo 3. Balthazar kriterleri (28)

A:Normal Pankreas	0
B:Pankreatik genişleme	1
C:inflamasyon pankreas ve peripankreatik yağ dokusu ile sınırlı	2
D:bir adet Peripankreatik sıvı koleksiyonu	3
E: İki veya daha fazla sıvı koleksiyonu	4
Nekrozun Derecesi	
Nekroz yok	0
Pankreasın 1/3'de nekroz	2
Pankreasın yarısında nekroz	4
Pankreasın yarısından fazlasında nekroz	6
Balthazar skoru	Mortalite
0-3	%2-3
4-6	%5
7-10	%18

AP, tüm dünyada 1992 yılından itibaren yaygın olarak kullanılan Atlanta sınıflandırma sistemine göre hafif (ödemli veya interstisyel) ve şiddetli (nekrotizan) olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır (30). Atlanta sınıflandırma sistemine göre aşağıdaki tabloda belir-

tilen kriterlerden bir ya da daha fazlasının olması şiddetli pankreatiti göstermektedir (Tablo 4) (30).

Tablo 4. Atlanta Sınıflaması (30)

<u>Kriterler</u>	<u>Tanımlamalar</u>
Skorlama sistemleri	
Ranson skoru	≥ 3
Apache II skoru	≥ 8
Sistemik komplikasyon yada organ disfonksiyonu	
Solunum sistemi	$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$
Böbrek fonksiyonu	Kreatin $> 2 \text{ mg/dl}$
Kardiyovasküler sistem.	Sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$
Koagülasyon sistemi	Trombosit < 100.000 veya fibrinojen $< 1 \text{ g/l}$
Gastrointestinal kanama	24 saatte $> 500 \text{ ml}$
Metabolik bozukluk	Düzeltilmiş Ca $< 7,5 \text{ mg/dl}$, serum laktat $> 5 \text{ mmol/l}$
Lokal komplikasyonlar	
Akut sıvı koleksiyonu	Fibröz kapsülü yoktur (Erken dönemde ortaya çıkar)
Psödokist	Fibröz kapsülü vardır (Yaklaşık 4 haftada ortaya çıkar)
Pankreatik abse	Lokalize pü koleksiyonu (Nekrotik pankreas yok ya da az miktarda)
Pankreatik Nekroz	Patolojik olarak fokal ya da diffüz peripankreatik yağ dokusu nekrozu, BT'de pankreas dokusunun %30'dan fazlasında ya da 3 cm'nin üzerinde nekroz
Her bir kriter şiddetli akut pankreatit varlığını gösterir	

Uzun yıllardır kullanılmasına rağmen Atlanta sınıflandırmasının ciddi eksikleri bulunmaktadır. Öncelikle kullanımı zordur. Steril nekroz ile enfekte nekrozun ayrımında yeterli değildir. Atlanta sınıflandırılmasında, sadece organ yetmezliğinin varlığı veya yokluğu değerlendirilmiştir. Oysa, organ yetmezliğinin sayısı ve başlama zamanı, süresi, ilk tedaviye yanıtı pankreatit şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde önemlidir. AP patofizyolojisinin anlaşılmasında, başta sistemik komplikasyonların rolü olmak üzere önemli gelişmeler olmuştur. Son yıllarda AP şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde sis-

temik komplikasyonlar ve organ yetmezlikleri önem kazanmaya başlaması ile birlikte yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Pankreatite bağlı lokal komplikasyonlar (steril yada enfekte) ve sistemik komplikasyonların olup olmamasına göre, hastalığın erken ve geç döneminde uygulanabilen, kullanımı kolay bir skorlama sistemi yayınlanmıştır. Bu skorlama sistemine göre AP hastaları; hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere dört kategoriaye ayrılmıştır (Tablo 5)(31)

Tablo 5. AP şiddetinin sınıflandırılması (31)

	<u>Lokal komplikasyonlar</u>		<u>Sistemik komplikasyonlar</u>
Hafif	Pankreatik veya peripankreatik komplikasyon yok	ve	Organ yetmezliği yok
Orta^a	Steril pankreatik veya peripankreatik komplikasyon	veya	Geçici organ yetmezliği
Şiddetli^a	Enfekte pankreatik veya peripankreatik komplikasyon	veya	Persistan organ yetmezliği
Kritik	Enfekte pankreatik veya peripankreatik komplikasyon	ve	Persistan organ yetmezliği

^aPankreatit şiddeti daha ciddi olan lokal veya sistemik komplikasyona göre değerlendirilir

(Örneğin organ yetmezliği olmaksızın steril pankreas nekrozunun olması "orta"; steril pankreatik nekroz ile persistan organ yetmezliğinin olması "şiddetli" olarak sınıflandırılır)

2.11.Akut pankreatit tedavisi:

AP tedavisinde üç prensip söz konusudur. Bunlar standart destek tedavisi, safra taşı, hipertrigliseridemi gibi predispozan faktörlerin ve komplikasyonların tedavisi ve AP tekrarrının önlenmesidir. AP tedavisi klinik, laboratuvar ve çeşitli skorlama sistemlerine göre belirlenen pankreatit şiddetine bağlı olarak değişmektedir.

2.11.1.Standart konservatif tedavi:

Hastaların %85-90'nda hafif ödematöz pankreatit söz konusudur. Bu grupta hastalık genellikle tedaviye başladıktan sonraki 3-7 gün içinde spontan olarak sınırlanmaktadır. Buna karşılık, hastaların %20-30'da pankreas nekrozu ile lokal ve sistemik komplikasyonların görüldüğü şiddetli nekrotizan pankreatit olguları bulunmaktadır. Nekrotizan pankreatitli hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmeli, böbrek, dolaşım, solunum ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

AP tedavisinde oral beslenmenin kesilmesi, nasogastrik aspirasyon, ağrı kontrolü, intravenöz sıvı desteği, elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi gibi çeşitli des-

tekleyici tedaviler uygulanmaktadır (8,20). Bunlardan birincisi sıvı açığının ve elektrolit bozukluklarını düzeltilmesidir. Özellikle nekrotizan pankreatitli hastalarda 3.cü boşluğa büyük miktarlarda sıvı geçişi olur. Bazen plazma volüm kaybı çok fazla olur ve günlük sıvı replasmanı ihtiyacı 10 litrenin üstüne çıkabilir. Bu hastalarda yetersiz sıvı replasmanı hipotansiyon ve akut tübüler nekroza yol açabilir. Ayrıca hipovolemi engellenmezse pankreas perfüzyonu bozulur ve bu durum pankreatit tablosunu daha da ağırlaştırabilir. Ciddi volüm açığı olanlarda kardiyak durum izin veriyorsa 48 saat içinde yaklaşık saatte 250-300 cc intravenöz sıvı gerekli olmaktadır. Ancak agresif sıvı replasmanı periferik ve akciğer ödeme yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda sıvı tedavisi, idrar çıkışı takibi ve ciddi vakalarda santral venöz katater takılarak santral basınç ölçülmesi suretiyle yapılmalıdır. Hastaların elektrolit dengesi takip edilmeli ve gereğinde uygun replasman yapılmalıdır. Ayrıca hematokriti %30'un üstünde tutacak şekilde transfüzyon gerekir. Yatalak hastalarda derin ven trombozu profilaksisi düşünülmelidir.

AP'li hastalarda en önemli belirti karın ağrısıdır. Kontrolsüz karın ağrısı hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabilir ve tedavisinde opiatlar kullanılır. Bu amaçla en sık intravenöz meperidin kullanılır. Tekrarlanan dozları, metaboliti olan normeperidin birikimine neden olarak nöromusküler tahriş ve nadiren nöbetlere yol açabilir. Morfin oddi sfinkter basıncını arttırdığı için tercih edilmez. Ancak morfinin pankreatit ya da kolesistit kliniğini kötüleştirdiğine dair klinik kanıt bulunmamaktadır. Fentanil (intravenöz) hafif AP tüm olgularda özellikle böbrek yetmezliğinde daha iyi güvenlik profili nedeniyle ağrının kontrolü için kullanılabilir. Ancak diğer opiatlarda olduğu gibi solunum depresyonuna yol açabilir.

Akut sıvı koleksiyonu veya pankreatik enzimlerin yüksek olması oral veya enteral beslenme için mutlak kontrendikasyon değildir. Ancak karın ağrısı devam eden veya besleme ile birlikte sıvı koleksiyonu artan hastalarda oral veya enteral beslenme sonlandırılmalı ve total parenteral beslenme desteği sağlanmalıdır. AP'te oral alımın başlatılma zamanı hastalığın şiddetine bağlıdır. Hafif olgularda kusma, ağrı ve ileus olmaması durumunda oral alım başlatılmalıdır. Bu hastalarda genellikle 24-48 saat içinde oral beslenmeye geçilir. Şiddetli pankreatit olgularında oral beslenme sıklıkla postprandiyal ağrı, bulantı, gastroduodenal inflamasyon ve/veya sıvı koleksiyonun basısı sonucu gelişen mide çıkış tıkanıklığına bağlı kusma nedeniyle tolere edilemez. Parenteral beslenme, enteral beslenmeyi tolere edemeyen veya 2-3 gün içinde enteral beslenmeye geçilmesi düşünülen hastalarda uygulanabilir. Hafif pankreatit hastalarında genellikle enteral beslenme desteği gerek-

li değildir. Şiddetli pankreatitli hastalarda enerji gereksiniminin arttığı ve hastaların oral istemli gıda alımını gerek bilinç bulanıklığı, gerekse bulantı nedeniyle iyi tolere edemediği bilinmektedir. Bir haftadan daha uzun süre oral alamayan pankreatitli hastalarda beslenme desteği gereklidir. Nazojejunal tüp ile enteral beslenme, parenteral beslenmeye tercih edilmelidir (25). Bu hastalarda görülen enfeksiyonun önlenmesinde enteral beslenmenin yararlı olduğu bilinmektedir. Enteral beslenmenin diğer avantajları ise, parenteral beslenme sırasında görülebilen kateter ilişkili sepsis, pnömotoraks, tromboz, tromboflebit ve kateter embolisi gibi komplikasyonların olmamasıdır. Enteral beslenme için radyolojik veya endoskopik olarak treitz ligamentinin distaline jejunal beslenme tüpünün yerleştirilmesi denemelidir. Şayet bu mümkün olmaz ise nazogastrik tüp ile beslenme daha kolay alternatif enteral beslenme yoludur. Nazogastrik ile nasojejunal beslenmenin karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada klinik sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunamadığı ileri sürülmüştür (32).

Biliyer pankreatitli hastalarda erken dönemde yapılan ERCP veya cerrahi müdahale ile safra kanalı taşının çıkarılması pankreatit şiddetini azaltabilir (33). Bu nedenle biliyer pankreatitli hastalarda erken endoskopik papillotomi önerilmektedir. Hastalarda biliyer pankreatitle birlikte kolanjitte varsa ERCP ilk 24 saat içinde yapılmalıdır. Ancak kolanjiti olmayan şiddetli biliyer pankreatitli hastalarda erken ERCP'nin yapılması tartışmalıdır (34). Genel olarak, koledokolithiyazis düşünülen hastalarda 3 gün içinde ERCP yapılması önerilmektedir (35)

Biliyer pankreatitli hastalarda klinik tablo düzelmesini takiben hasta taburcu olmadan kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Hafif pankreatitli olgularda klinik tablo düzelmesini takiben bir hafta içinde kolesistektomi güvenle yapılabilir (36). Öte yandan, şiddetli nekrotizan pankreatitli hastalarda artmış enfeksiyon riski nedeniyle kolesistektominin üç hafta sonraya ertelenmesi makuldür (36). Kolesistektomi yapılmayan biliyer pankreatitli hastaların %25-30'da 6-18 hafta içinde yeni pankreatit atağı, kolesistit ya da kolanjit gelişmektedir (37). Sfinkterotomi yapılmayan hastalarda bu risk daha fazladır. Yaşlı ve düşük hastalarda sfinkterotomi sonrası kolesistektomi tartışmalıdır (38). Biliyer pankreatitli hastalarda kolesistektomi öncesi veya ameliyat sırasında kolanjiogram ile koledok değerlendirilmeli ve safra taşı tespit edilirse temizlenmelidir. Noninvaziv yöntemler ile koledokolithiyazis saptanması veya koledok taşı şüphesinin yüksek olması durumunda kolesistektomi öncesi ERCP ile sfinkterotomi yapılmalı ve taş varsa çıkarılmalıdır. Şayet karaciğer fonksiyon testleri normal olup koledok taşı şüphesi düşükse, kolesistektomi sıra-

sında intraoperatif kolanjiogram, ERCP ile ilişkili morbiditeyi önlemek için tercih edilebilir.

2.11.2.Enfeksiyon tedavisi:

AP hastalarında enfeksiyon gelişimi morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Nekrotizan hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyon gelişmektedir (25). Enfeksiyon gelişen hastalarda nekroz olasılığı daha fazladır. Nekrotizan pankreatit seyrinde enfeksiyon genellikle klinik seyrin geç döneminde yaklaşık 10 gün sonra görülür, ancak erken dönemde de bu durum gelişebilmektedir. Enfeksiyon etkeni genellikle escherichia coli, pseudomonas, klebsiella ve enterokok gibi gram negatif enterik bakterilerdir. Enfeksiyonların büyük çoğunluğu (yaklaşık %75) monomikrobiyaldir. Fungal enfeksiyon veya gram pozitif organizmaların etken olduğu enfeksiyonlar nadiren görülmektedir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla 10-14 günden fazla profilaktik antibiyotik kullanılan şiddetli AP'li vakalarda görülmektedir. Fungal enfeksiyonlar nekrotizan pankreatitli vakaların yaklaşık % 9'da görülmekte olup, bu enfeksiyonların yüksek mortalite ile ilişkili olup olmadığını açık değildir (25). Akut nekrotizan pankreatit seyrinde ortaya çıkabilecek bakteriyel enfeksiyon riskinin azaltılması amacı ile enteral beslenme, sistemik antibiyotikler, perkütan BT eşliğinde aspirasyon ve nekrozektomi gerekebilir.

Hafif pankreatitli olgularda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Ancak şiddetli pankreatitli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi infekte nekroz, abse gibi pankreatik enfeksiyon ve sepsise (ürosepsis, pnömoni) bağlı komplikasyonlardır. Bundan dolayı şiddetli pankreatitli hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı mantıklı görünmektedir. American College of Gastroenterology kılavuzunda (25) pankreatik nekrozu olan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmezken, American Gastroenterological Association (AGA) kılavuzunda (39) pankreas dokusunun % 30'undan fazlasında nekroz gelişenlerde önerilmektedir. AGA kılavuzuna göre şiddetli pankreatitte profilaktik antibiyotik kullanımı mortaliteyi azaltmakta ancak enfekte pankreatik nekroz oranını azaltmamaktadır. Ancak daha sonra nekrotizan pankreatitli hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımının değerlendirildiği bir meta-analizde mortalite ya da enfekte nekroz insidansında bir azalma görülmemiştir (40). Özellikle geniş pankreatik (pankreas dokusunun %30'undan fazlasında) nekrozu olan hastalarda 14 gün süreyle profilaktik imipenem veya meropenem önerilebilir (41). Rutin antifungal tedavisi ise önerilmemektedir.

2.11.3.Perkütan BT eşliğinde aspirasyon:

Enfekte pankreatik nekroz şüphesi olduğunda (klinik instabilite, sepsis, lökositoz ve ateş) BT eşliğinde perkütan aspirasyon ile alınan örneğin gram boyaması ve kültürü önerilmektedir. Bakteriyel enfeksiyon varsa, nekrozektomi düşünülmeli ve kültür sonuçlarına göre antibiyotik başlanmalıdır (42,43). Diğer taraftan, aspirasyon materyali steril ise 4-6 hafta süreyle konservatif tedavi devam ettirilir. Ancak aspirasyon materyalinde üreme olmaması enfeksiyonu tam olarak dışlamadığından gerekirse bu hastalarda aspirasyon tekrarlanabilir. Steril pankreatik nekrozda antibiyotik tedavisi gerekmez. Akut sıvı koleksiyonu gelişen hastalarda, enfeksiyon veya ileus yok ise antibiyotik kullanılması gerekli değildir (39).

2.11.4.Nekrozektomi

Enfekte nekroz durumunda açık cerrahi veya minimal invaziv bir yaklaşım (endoskopik veya perkütan) ile nekrozektomi yapılabilir. Antibiyotik tedavisine rağmen hastada yetersiz klinik yanıt alınması ve kardiyovasküler, pulmoner veya renal komplikasyonların gelişmesi durumunda nekrozektomi yapılmalıdır. Nekrozektomide mümkünse minimal invaziv girişimler tercih edilmelidir. Ancak enfekte nekrozlu hastalarda açık cerrahi debridman önerilmektedir. Ayrıca minimal invaziv yöntemler ile sıvı koleksiyonlarına ulaşamıyor veya yeterince drene edilemiyor ise yine bu hastalarda açık cerrahi debridman gerekmektedir (44).

2.12.Koagülasyon sistemi

2.12.1.Hemostaz:

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Bu mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz ve fibrinolitik aktivitelerin bir denge içinde çalışması aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz mekanizmasının önemli öğeleri damar yapıları, trombositler, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistemdir. Hemostaz birbirinden net olarak ayrılacakla birlikte primer ve sekonder hemostaz olmak üzere ikiye ayrılır (45).

2.12.1.1.Primer Hemostaz:

Primer hemostazda; trombositler, von Willebrand faktör (vWF) görev alır ve sonucunda trombosit tıkaçı oluşur. Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde zedelenen damarda oluşan refleks vazokonstriksiyon kan akımının yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler subendotelyal kollajene vWF aracılığıyla yapışırlar (glikoprotein 1b-9/5 reseptörü aracılığı ile). Trombositlerin adezyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan trombositler granüllerini boşaltır, böylece yeni trombositler hasarlı bölgeye çekilerek onların da aktive olması sağlanır. Adezyon olayını diğer trombositlerin yapışarak agregasyonu takip eder. Bu olay fibrinojenin trombosit yüzeyindeki glikoprotein 2b/3A ile kompleks oluşturmasını gerektirir. Trombositlerde fosfolipaz A2 enzim aktivasyonu, araşidonik asit üzerinden tromboksan A2 sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır. Zedelenen bölgede trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sonucunda trombosit tıkaçı oluşur. Bu olaya primer hemostaz denilmektedir (46).

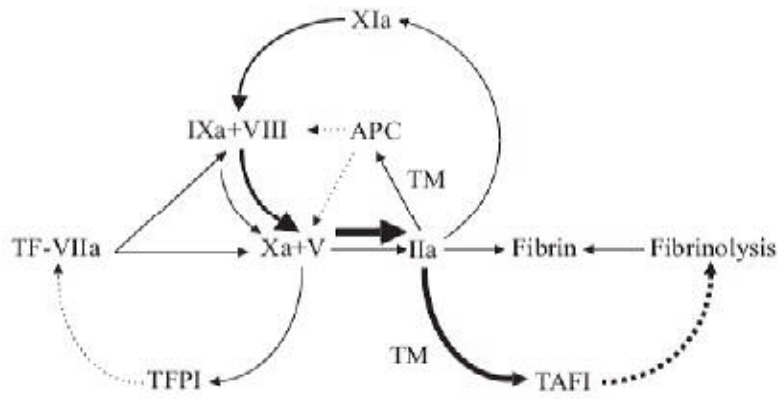
2.12.1.2.Sekonder hemostaz:

Koagülasyon faktörlerinin görev aldığı bir mekanizmadır ve faaliyete geçtiğinde fibrinojen fibrine dönüşür ve fibrin polimerize olarak sekonder tıkaçı oluşturur (46).

2.12.2.Yeni Koagülasyon Modeli:

Bugünkü anlayışa göre koagülasyon kaskadı, hücre bütünlüğü bozulunca kanla temas eden doku faktörünün (DF) faktör VIIa ile kompleks oluşturmasıyla başlar. DF, faktör VII'yi hızla faktör VIIa'ya çevirir. DF/FVIIa kompleksi yaralanma bölgesinde faktör X'u faktör Xa'ya, faktör IX'u faktör IXa'ya çevirir. DF/FVIIa aracılığıyla oluşan faktör Xa trombosit membran yüzeyinde bulunan faktör Va ile protrombinaz kompleksini oluşturur ve protrombini trombine dönüştürür. Bu şekilde oluşan trombin ve onun etkisiyle fibrinojenden oluşan fibrin çok düşük düzeydedir. Trombin fibrinojen molekülünden önce fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B parçalarını kopararak fibrin monomerlerini, daha sonra da monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Trombin aynı zamanda faktör XIII'ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşmasını ve sağlam fibrin pıhtısının oluşmasını sağlamaktadır. DF aracılığı ile oluşan küçük miktardaki trombin trombositlerin aktivasyonu, faktör V ve faktör VIII aktivasyonu, vWF'den faktör VIII'in ayrılması ve faktör XI'in aktivasyonundan sorumludur (Şekil 2).

DF aracılığıyla başlayan ve az miktarda fibrin oluşumu ile sonlanan koagülasyonun ilk basamağı endotelden salınan TFPI (doku faktör yolu inhibitörü, tissue factor pathway inhibitor) aracılığı ile bloke edilir. TFPI, DF/FVIIa/FXa kompleksini inaktive eder. Bu aşamada trombin faktör XI'i aktive eder. Aktive faktör XI, faktör IX'u aktive eder. Faktör IXa, faktör VIIIa ve faktör X tenaz kompleksini oluşturarak faktör X'u faktör Xa'ya dönüştürür. Faktör Xa, faktör Va ile protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini trombine dönüştürür ve fibrinojenden çok daha fazla miktarda fibrin oluşur. Faktör XI aracılığıyla trombin üretiminde patlama olmadığı takdirde TAFİ aktivitesi azalacağından fibrinoliz artar. Bu durum faktör XI eksikliği olan hastalarda kanamaya katkıda bulunabilir (45).



Şekil 2. Yeni koagülasyon modeli (47)

2.12.3. Koagülasyon kaskadının doğal inhibitörleri:

Son derece hızlı amplifiye olabilen koagülasyon kaskadının sadece gereken yere sınırlı kalması için kontrol altında tutulması ve sıkı denetlenmesi gerekir. Denetleyen faktörler şunlardır.

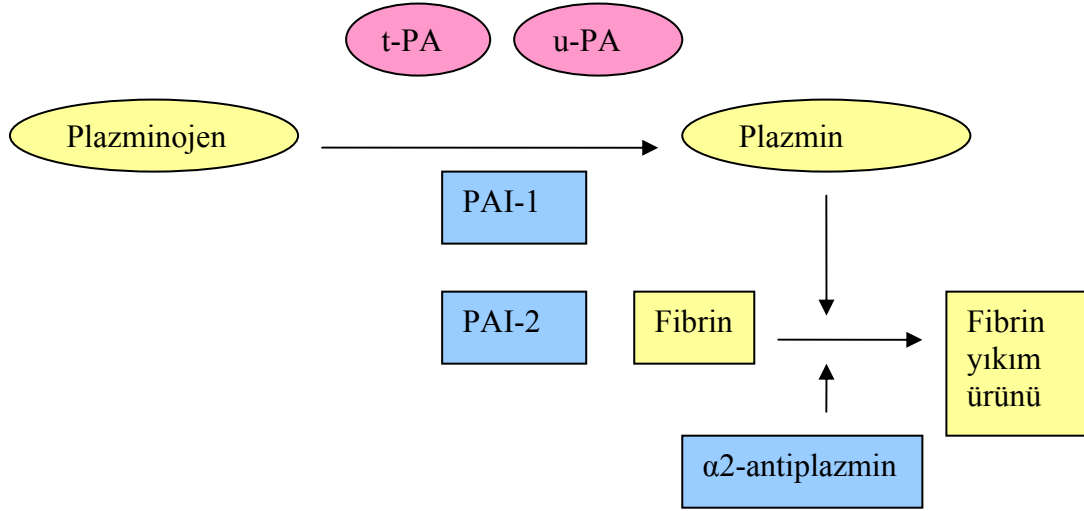
- Kan akımı ve pıhtılaşma faktörlerinin karaciğer tarafından yıkımı
- Antitrombin: Bilinen en güçlü koagülasyon faktör inhibitörüdür. Aktive olabilmesi için heparan sülfat'a bağlanması gerekir. Aktive olduktan sonra trombin ve diğer aktive olmuş faktörlere affinitesi artar ve geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.

- Protein C ve protein S: Koagülasyon kaskatının vitamin K ya bağlı inhibitörleridir. Protein C trombin-trombomodulin kompleksi tarafından aktive edilir. Trombin bu noktada hem koagülasyonda hemde antikoagülan sistemde görev alır. Trombin Trombomoduline bağlandıktan sonra daha fazla fibrinojeni fibrine dönüştüremez. Bunun yerine protein C'yi aktive eder. Aktive olan protein C Protein S ile birlikte Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı etkisizleştirir.
- TFPI, DF/FVIIa/FXa kompleksini inaktive ederek antikoagülan rol oynamaktadır (48)

2.12.4.Fibrinolitik sistem:

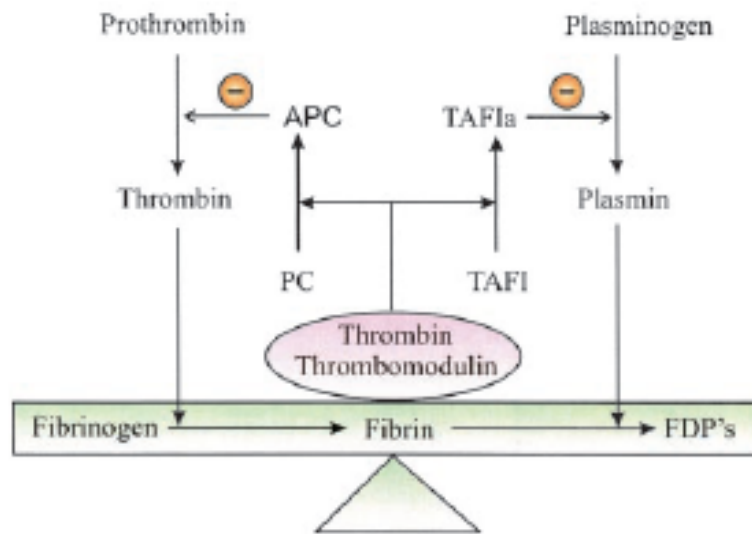
Fibrinolitik sistem koagülasyon sisteminin regülasyonunda ve vasküler sistemin devamlılığında önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistemde inaktif olarak bulunan plazminojen, endotelden salınan doku plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve streptokinaz ile aktive edilerek plazmine dönüşür. Dolaşımdaki fibrinin çözünmesinde primer olarak tPA bağımlı plazminojen aktivasyonu rol oynar. Fibrinin plazminle yıkımı sunucunda fibrin yıkım ürünleri oluşmaktadır. D-dimer spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür (Şekil 3).

Fibrinoliz inhibitörlerinden plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1, PAI-2) tPA'yı inhibe etmektedir. Asıl tPA inhibitörü PAI-1 olup PAI-2'nin konsantrasyonu gebelik süresince artmaktadır. Plazmin düzeyinde fibrinoliz inhibisyonu α 2-antiplazminle olmaktadır. Son zamanlarda yeni bir fibrinoliz inhibitörü tanımlanmıştır. Bu inhibitör trombinle aktive edildikten sonra fibrinolizi inhibe ettiği için TAFİ olarak adlandırılmıştır (49).



Şekil 3. Fibrinolitik sistem (49)

Sonuç olarak koagülasyon ve fibrinolitik sistem bir denge içerisinde, fibrin oluşumu ve parçalanması bir denge içerisinde (Şekil 4).



Şekil 4: Koagülasyon ve fibrinolitik istemin ilişkisi (50)

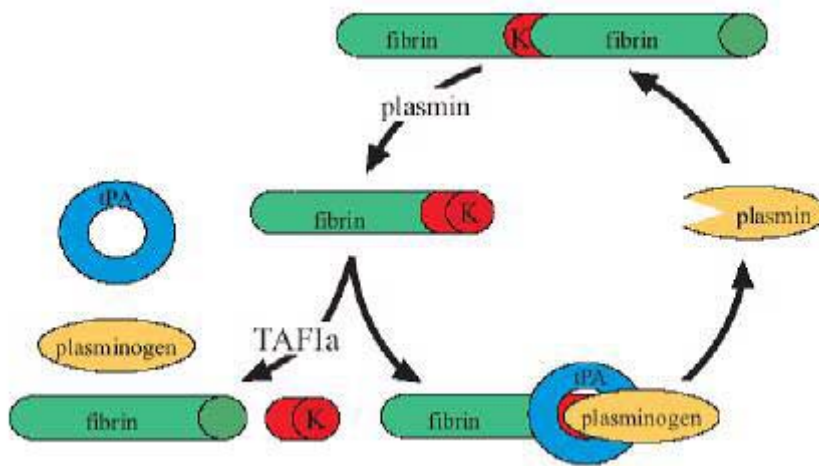
2.12.5.TAFİ:

Yakın zamanlarda fibrinolizisin yeni bir inhibitörü tanımlandı. Bu inhibitör trombin ile aktive edildikten sonra fibrinolizi inhibe ettiği için TAFİ olarak adlandırılmıştır. TAFİ, metallokarboksipeptidaz ailesinin üyesi olan bir prokarboksipeptidazdır. Bu enzimler pankreas gibi bazı dokularda bulunmakta ve plazmada dolaşmaktadır (51).

TAFİ karaciğerde 423 aminoasitten oluşan bir prepropeptid olarak karaciğerden sentezlenir. Molekül ağırlığı 55 kDa olan bir glikoproteindir ve izoelektrik noktası 5.0'dir (51,52). TAFİ sentezlendikten sonra aktivasyonu birtakım enzimler aracılığı ile olmaktadır. Bu enzimler, tripsin, plazmin, trombin veya meizotrombin olarak sayılabilir. Bu aktivasyon arjinin 92'den aktivasyon peptidinin ayrılmasıyla oluşur. TAFİ'nin trombin tarafından aktivasyonu için çok miktarda trombine ihtiyaç vardır. TM-trombin kompleksi hem TAFİ hemde protein C'yi aktive etmektedir. Bu aktivasyonlar doza bağımlı olup düşük konsantrasyonda TM, TAFİ aktivasyonunu artırırken, yüksek konsantrasyonda TM protein C aktivasyonunu artırmaktadır.

2.12.6.TAFİ'nin fibrinolizisteki rolü:

Fibrinolitik sistem fibrin oluşumundan sonra, plazminojen ve tPA'nın fibrin yüzeyine bağlanması ile başlar. Bu bağlanma plazminojen ve tPA'nın lizin bağlayan bölgeleri ile kısmi yıkılmış fibrinin C-terminal lizin artıklarının özel etkileşimi sonucu bir kompleks meydana gelmesiyle sonuçlanır. TAFİa fibrinolizi, fibrindeki bu karboksi terminal lizin rezidülerini ayırarak plazminojenin bağlanmasını ve dolayısıyla plazmin oluşumunu sınırlandırarak inhibe eder (47,50,51,53) (Şekil 5).



Şekil 5. Plazmin oluşumunun TAFİa tarafından inhibisyonu (51)

2.12.7.TAFİ'nin yeni koagülasyon yolağındaki rolü:

Son zamanlarda tanımlanan yeni koagülasyon yolağına göre koagülasyon DF'ün açığa çıkması ile başlar. DF faktör VIIa'ya bağlanır ve bu kompleks Faktör IX ve X'u aktive eder. Yüksek DF konsantrasyonlarında faktör X'u, DF-faktör VIIa kompleksi aktive ederken, düşük DF konsantrasyonlarında Tenaz kompleksi devreye girer. Düşük miktarlarda Faktör Xa oluşumunda bile ekstrinsik koagülasyon yolağı TFPI tarafından inhibe edilir. Bununla birlikte trombin üretimi yeterli ise fibrin oluşumu devam eder. Pıhtı oluşuktan sonra trombin oluşumu, fibrin pıhtısının içinde intrensek yolla trombinin katalizlediği faktör XI'in aktivasyonu tarafından devam ettirilir. Trombinin yüksek konsantrasyonları bu yolla oluşur. TAFİ aktivasyonu için yüksek konsantrasyonlarda trombin, fibrin oluşumu için düşük konsantrasyonlarda trombin gerekmektedir. Bu nedenle fibrin oluşumu için gerekli trombini ekstrensek yol, TAFİ aktivasyonu ve fibrin pıhtısının fibrinolizden korunması için gerekli trombini intrensek yol sağlamaktadır (51,53)

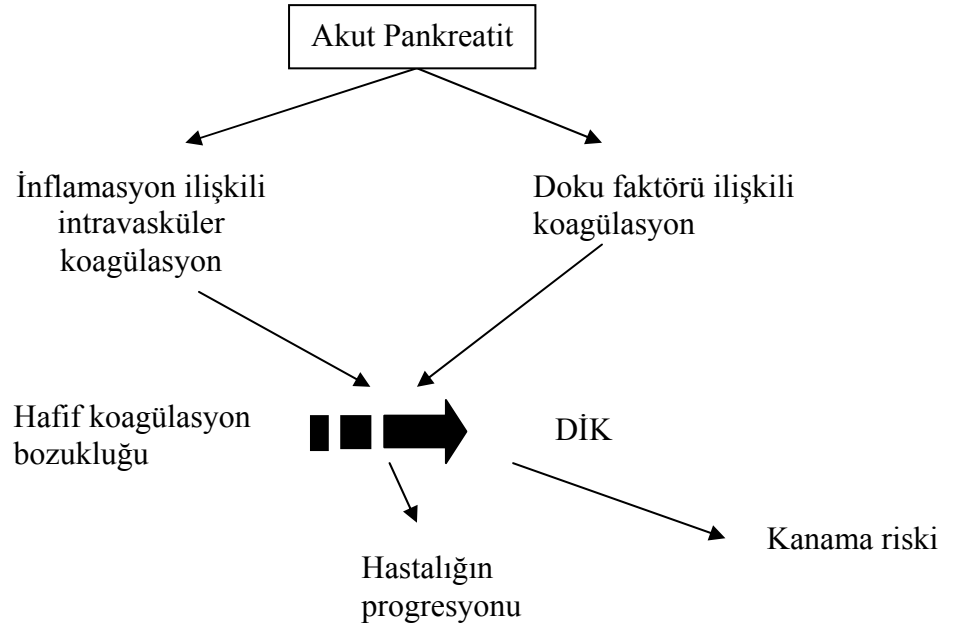
2.13.Akut pankreatitte görülen hemostaz bozuklukları:

AP'in erken döneminde salınan pankreatik enzimler ve inflamatuvar sitokinler vasküler endotel hücre hasarına yol açmaktadır. Endotel hücre hasarı sonucu ortaya çıkan doku faktörünün koagülasyon sistemini aktive ettiği düşünülmektedir (54). Sonuçta koagülasyon sisteminin aktive olması, trombin oluşumu ve hiperkoagülebilirlik ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalığın seyri sırasında gelişen koagülasyon bozuklukları pankreatit şiddeti ile ilişkili olup vasküler sistemde seyrek trombotik odaklar halinde olabileceği gibi dissemine intravasküler koagülasyon kliniği ile de karşımıza çıkabilmektedir (55,56). Hastalık seyri sırasında gelişen koagülasyon bozuklukları, sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği mortalitede anahtar rol oynamaktadır. Ancak bu hastalarda ki koagülasyon bozukluğunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir.

AP sonucu pankreas dokusunda başlangıçta gelişen lokal inflamatuvar reaksiyon ilerleyerek sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve multipl organ disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Pankreatitli hastalarda TNF- α , IL-1b ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin yükselmesi sistemik inflamasyonun yanı sıra bu hastalardaki sistemik hemostaz aktivasyonundan da sorumlu olabilir (57,58). Şiddetli AP'lerde, pankreasın vasküler ve/veya ekstravasküler alanında trombosit ve fibrinden zengin trombüs gelişebilmektedir (59). Ayrıca, intravasküler trombüs oluşumu lokal olabileceği gibi

trombositopeni, trombin-antitrombin kompleksi ve fibrin yıkım ürünlerinde yükselme, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinolitik proteinlerde azalma ile karakterize yaygın DİK ile de sonuçlanabilir. Belirgin DİK tablosu gelişen hastalarda, damar erozyonu, trombositopeni ve hemostatik faktörlerin azalmasına bağlı cerrahi ya da radyolojik girişim ihtiyacı gerektirebilecek kadar ciddi kanama gelişebilir. Pankreatit şiddeti arttıkça, bu hastalarda görülebilen trombositopeni, thrombin-antithrombin düzeyleri ve fibrin yıkım ürünleri gibi hemostatik bozukluklarda artmaktadır (56). Koagülasyon bozukluğu gelişen hastalarda bu komplikasyonlara bağlı mortalite de gelişebilmektedir. Pankreatitli hastalardaki bozulan hemostatik parametrelerin prognostik gösterge olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bu konuyla ilgili çalışmalar azdır. Bir çalışmada mortalitenin öngörülmesinde başvuru sırasında bakılan antitrombin düzeylerinin sensitivitesinin %81, spesifitesinin ise %86 olduğu gösterilmiştir (56). Ancak D-dimer veya trombosit sayısı gibi daha yaygın kullanılan testlerde mortalitenin öngörülmesinde kullanılabilir. Başka bir çalışmada, organ yetmezliğinin öngörülmesinde başvuru sırasında bakılan D-dimer düzeylerinin sensitivitesinin %90, spesifitesinin ise %89 olduğu gösterilmiştir (60)

Daha önce belirtildiği gibi, sistemik inflamasyon ve pankreatik doku faktörünün açığa çıkmasına bağlı olarak hemostaz aktivasyonu gelişebilir. Mekanizması ne olursa olsun, pankreasta lokal trombus oluşumu pankreas hasarını daha da artırabilir. Diğer taraftan sistemik intravasküler trombus oluşumu ise multiorgan yetmezliğine yol açacaktır. Her iki durumda da antihemostatik tedaviler faydalı olabilir. Pankreatitli hayvan modellerinde heparin, antitrombin, P-selektin antagonistlerinin uygulanması ile faktör VIIa veya protein C'de aktifleşme olmaktadır. Bunun sonucunda da inflamasyonda azalma, doku perfüzyonu ve sağkalımda düzelme görülmüştür (61-63). Bu etkiler pankreas veya diğer organlarda öncelikle trombus gelişimini azaltmaktadır. Bu ajanların olumlu etkilerinden primer olarak anti-inflamatuar etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Şiddetli pankreatitte, aktive protein C kullanılması öne sürülmüştür ancak kanama riski bu ajanın kullanılmasını engellemektedir. Genel olarak DİK'te aktive protein C'nin yararlı etkileri antikoagülan aktivitesinden daha çok anti-inflamatuar etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. AP patogenezi ve oluşan hemostatik değişikliklerin sonuçları şekil 6'da gösterilmiştir (62).



Şekil 6. AP patogenezi ve oluşan hemostatik değişikliklerin sonuçları (62)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu proje, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından 04.06.2010 tarih ve 182 sayı ile onaylanmıştır.

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, klinik ve laboratuvar bulguları ile AP tanısı konularak servise yatırılı yapılan ve çalışma için onam formu veren hastalarda planlanmıştır. AP tanısı uyumlu klinik ve/veya radyolojik bulguların varlığı ile birlikte serum amilaz düzeylerinin normal üst sınırın üç katından daha yüksek olması ile konulmuştur. Çalışmaya AP tanısı alan 33 hasta alınmıştır. Ayrıca kontrol grubu olarak, genel dahiliye polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran, özgeçmişinde kronik hastalığı bulunmayan, oral kontraseptif, antikoagülan, antiplatelet ve antihipertansif ilaç kullanmayan ve yapılan tetkikler ve fizik muayene sonucu sağlıklı olduğu tespit edilen kişiler arasından onam formu alınan, yaş ve cins uyumlu 30 sağlıklı birey alınmıştır. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

-
- | |
|--|
| 1. Klinik olarak akut pankreatit düşünülen ve kan amilaz değeri normalin üst sınırının üç katından fazla yükselmiş olan hastalar |
| 2. On sekiz yaş üzerinde olan hastalar |
-

Tablo 7. Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri :

1.18 yaşından küçük olanlar
2.Diyabetik hastalar
3.Kollagen doku hastalığı olanlar
4.Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
5.Kanser tanısı olan hastalar
6.Bilinen koagülasyon bozukluğu olan hastalar
7.Hamile ya da laktasyonda olanlar,
8.Oral kontraseptif, antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullanan hastalar
10.Onam formunu vermeyen hastalar

3.1.Çalışma protokolü:

Hastaların kliniğe yattıkları dönemde ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldıktan sonra hemogram, glukoz, BUN, kreatinin, ALT, AST, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, ALP, GGT, albümin, total bilirübin, amilaz, LDH, Na, K, Ca, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), INR, fibrinojen, D-dimer, CRP, kan gazı gibi rutin biyokimyasal ve USG, BT ve/veya MR gibi radyolojik tetkikleri yapıldı. Hastaların izleminde Glaskow koma, Ranson, Apache-II skorları hesaplandı. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak hastalar Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli gruplara ayrıldı. Çalışmaya alınan hastalardan serviste yattıkları dönemde alınan kan örnekleri, diğer hematolojik parametrelerin çalışılması için bekletilmeden 3200 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrıldı ve çalışma sonuna kadar biyokimya laboratuvarında -80°C’de saklandı. Çalışma sonuna kadar -80°C’de saklanan plazma örneklerinden ELİSA yöntemi ile koagülasyon parametrelerinden TAFİ ve TAT kompleksi bakıldı. Çalışmada kullanılan TAFİ ve TAT kompleks kitleri Kardeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesine başvurulmuş kaynaktan temin edilmiştir.

Rutinde bakılan biyokimyasal parametreler ve lipit paneli Roche Hitachi Cobas 8000 otoanalizöründe, Roche Diagnostics orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı. Serum CRP düzeyleri Dade Behring orijinal kitleri (Dade Behring-Marburg GmbH, Marburg, Germany) ile bakıldı. Kan sayımı Beckman Coulter otomatik CBC analizörü ile çalışıldı. PT, PTT, INR, Fibrinojen ve D-dimer STA Compact cihazında orijinal kitleri kullanılarak

ölçüldü. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun TAFİ ve TAT kompleks ölçümleri için alınan plazma örnekleri, çalışma sonunda ölçüm yapılmadan hemen önce eritildi ve ticari kitler kullanılarak Enzim-Linked Immunabsorbant Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. TAFİ ölçümünde American Diagnostica Inc. Product no:873, Lot: 090615D, 500 West Avenue, Stamford , TAT ölçümünde ASSAYPRO; Catalog no: ET1020-1, Lot no: 09591020, USA kitleri kullanıldı. Çalışma metodu ve normal değer aralıkları Tablo 8’te gösterilmiştir.

3.2.İstatistiksel analiz:

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında Kolmogorow Simirnov testiyle değerlerin normal dağılım uygunlukları tespit edildikten sonra uygulanacak istatistiki yöntem belirlendi. Parametrik koşulları taşıyan gruplardaki karşılaştırmalar Student-t testi ile parametrik koşulları taşımayan gruplardaki karşılaştırmalar ise Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak sunuldu. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8. Laboratuvar Parametrelerinin çalışıldığı yöntem ve normal değer aralıkları

<u>Parametre</u>	<u>Kullanılan metod</u>	<u>Normal değer aralığı</u>
Glukoz	Hekzokinaz	70-110 mg/dL
BUN	Enzimatik kolorimetrik	6-23 mg/dL
Kreatinin	Enzimatik kolorimetrik	0,5-1,2 mg/dL
ALT	Enzimatik kolorimetrik	10-41 U/L
AST	Enzimatik kolorimetrik	10-38 U/L
Total Bilirubin	Enzimatik kolorimetrik	0-1,2 mg/dL
ALP	Enzimatik kolorimetrik	35-130 U/L
GGT	Enzimatik kolorimetrik	5-61 U/L
LDH	Enzimatik kolorimetrik	240-480 U/L
Albümin	Enzimatik kolorimetrik	3,5-5,2 g/dL
Amilaz	Enzimatik kolorimetrik	28-100 U/L
Ca	Enzimatik kolorimetrik	3,5-5,2 g/dL
Na	Enzimatik kolorimetrik	136-147 mEq/L
K	Enzimatik kolorimetrik	3,5-5,5 mEq/L
Total Kolesterol	Enzimatik kolorimetrik	40-200 mg/dL
Trigliserid	Enzimatik kolorimetrik	40-200 mg/dL
HDL	Enzimatik kolorimetrik	35-65 mg/dL
LDL	Enzimatik kolorimetrik	50-130 mg/dL
CRP	İmmünonefolometrik	0-0,5 mg/dL
PT	Türbidimetrik	11-14 sn
PTT	Türbidimetrik	22-40 sn
INR	Türbidimetrik	-
Fibrinojen	Türbidimetrik	200-400 mg/dl
D-Dimer	Türbidimetrik	0-0,5 µg/ml
TAFİ	ELİSA	% 40-250
TAT	ELİSA	ng/ml

4. BULGULAR

Çalışmaya 33 AP'li hasta (16 erkek, 17 kadın, yaş ortalaması 57) ve 30 sağlıklı bireyden oluşan (14 erkek, 16 kadın, yaş ortalaması 54) toplam 63 kişi alındı. Hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri benzerdi. Yirmi bir hastada safra yolları ile ilişkili (%64), 3 hastada ERCP sonrası (%9), 2 hastada alkol kullanımına bağlı (%6), 1 hastada hiperlipidemiye bağlı (%3), 1 hastada travma sonrası (%3) AP geliştiği gözlenirken, 5 hastada AP'ye yol açabilecek herhangi bir sebep saptanamadı (%15). Atlanta sınıflamasına göre hafif ve şiddetli olmak üzere AP'li hastalar 2 gruba ayrıldı. Hastaların 16'sı (7 erkek, 9 kadın, yaş ortalaması 58) hafif, 17'si (9 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması 56) ise şiddetli AP kriterlerini taşıyorlardı. Hafif ve şiddetli gruptaki hastaların demografik özellikleri benzerdi. Şiddetli AP'li hastaların lökosit sayısı, LDH ve CRP düzeyleri hafif AP'li hastalara göre daha yüksek, Na düzeyi ise daha düşük bulunurken, bakılan diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Koagülasyon parametrelerinden trombosit sayısı, aPTT, fibrinojen ve TAFİ düzeylerinde AP'li hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken, PT, INR, D-Dimer ve TAT düzeyleri AP'li hastalarda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 10).

Kontrol grubu, hafif ve şiddetli hasta grupları kendi aralarında demografik özellikler ve koagülasyon parametreleri açısından karşılaştırıldı. Her üç grubun demografik özellikleri benzerdi. Şiddetli pankreatitli hasta grubunda PT, kontrol ve hafif pankreatitli gruba göre belirgin olarak daha uzundu. Ayrıca PT kontrol grubuna göre hafif pankreatitlerde anlamlı olarak daha uzun bulundu. Fibrinojen düzeyleri şiddetli pankreatitli hasta grubunda kontrol ve hafif pankreatitli gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak hafif pankreatitli hasta grubu ile kontrol grubu arasında fibrinojen düzeyleri istatistiksel olarak farksızdı. D-dimer ve TAT düzeyleri hafif ve şiddetli pankreatitli hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Trombosit sayıları, PTT ve TAFİ düzeyleri açısından gruplar arasında belirgin bir farklılık izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 9: Hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametreleri*

Parametre	Hafif AP (n:16)	Şiddetli AP (n:17)	P
Hemoglobin (gr/dL)	13.4±1.7	14.1±2.6	AD
Lökosit (x10 ³ //uL)	9.6±3.7	12.8±4.3	0,02
Glukoz (mg/dL)	108.5±20.2	161.4±93.8	AD
BUN (mg/dL)	14±5	22.6±16.9	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.1	1.3±1.1	AD
ALT (U/L)	123.9±111.1	171.6±166.4	AD
AST (U/L)	95.5±103.6	191.1±182.8	AD
Total Bilirübin (mg/dL)	1.98±1.84	2.6±3.1	AD
ALP (U/L)	221.8±160.8	236.4±263	AD
GGT (U/L)	273.8±359.3	312±256.7	AD
LDH (U/L)	443.3±180.9	763.1±476.4	0,02
Albümin (g/dL)	3.9±0.4	3.7±0.6	AD
Amilaz (U/L)	1367.8±993.1	1194.8±783.7	AD
Ca (mg/dl)	8.9±0.2	8.5±1.4	AD
Na (mEq/L)	139.6±2.8	135.6±7.1	0,04
K (mEq/L)	4.1±0.4	4.2±0.9	AD
C reaktif protein (mg/dL)	4.26±7.4	14.5±13.4	0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	172.3±43	222.8±220.3	AD
Trigliserid (mg/dL)	126.3±64.3	291.2±383.9	AD
HDL (mg/dL)	47.6±30.3	39.7±12.9	AD
LDL (mg/dl)	100.1 ±38	111.8±52	AD

BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin amino transferaz , AST: Aspartat aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, Ca: Kalsiyum, Na: Sodyum, K: Potasyum, CRP: C Reaktif Protein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. AD: P > 0,05

Tablo 10. AP'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda koagülasyon parametreleri*

	Kontrol (n:30)	AP (n:33)	P
Trombosit ($\times 10^3$ /uL)	250,7 $\pm$ 68	221,3 $\pm$ 80,1	AD
PT (saniye)	13,1 $\pm$ 0,7	14,6 $\pm$ 1,9	0,001
aPTT (saniye)	29,5 $\pm$ 2,4	29,6 $\pm$ 4,1	AD
INR	1,06 $\pm$ 0,07	1,2 $\pm$ 0,17	0,001
Fibrinojen (mg/dL)	407 $\pm$ 108	471,3 $\pm$ 185	AD
D-Dimer (μ g/mL)	0,7 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 4	0,001
TAT (ng/mL)	20,9 $\pm$ 5,2	26,9 $\pm$ 11,5	0,019
TAFİ (%)	87,4 $\pm$ 16,2	95,4 $\pm$ 17,5	AD

PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TAT: Trombin antitrombin kompleks, TAFİ: Trombinle aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü.

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. AD: P > 0,05

Tablo 11. Hafif ve şiddetli pankreatitli hasta grupları ve kontrol grubunun koagülasyon parametreleri*

	Kontrol (n:30)	Hafif AP (n:16)	Şiddetli AP (n:17)	P ¹	P ²	P ³
Plt ($\times 10^3$ /uL)	250.7 $\pm$ 68	222.3 $\pm$ 55	220.5 $\pm$ 99	AD	AD	AD
PT (saniye)	13.1 $\pm$ 0.6	13.8 $\pm$ 0.8	15.3 $\pm$ 2.3	0.002	0.001	0.02
aPTT (saniye)	29.5 $\pm$ 2.3	28.3 $\pm$ 2.9	30.8 $\pm$ 4.8	AD	AD	AD
INR	1.06 $\pm$ 0.07	1.15 $\pm$ 0.09	1.25 $\pm$ 0.21	0.01	0.002	AD
Fibrinojen (mg/dL)	407 $\pm$ 107.7	400.7 $\pm$ 99	537.7 $\pm$ 223	AD	0.03	0.03
D-Dimer (μ g/mL)	0.7 $\pm$ 0.47	3.1 $\pm$ 3.2	4.6 $\pm$ 4.7	0.008	0.004	AD
TAT (ng/mL)	20.9 $\pm$ 5.2	26.5 $\pm$ 9.4	27.4 $\pm$ 13.6	0.04	0.02	AD
TAFİ (%)	87.4 $\pm$ 16.2	93.1 $\pm$ 16.3	97.7 $\pm$ 18.9	AD	AD	AD

Plt: Trombosit sayısı, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TAT: Trombin antitrombin kompleks, TAFİ: Trombinle aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü.

* Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. AD: P > 0,05

¹Kontrol grup ile Hafif AP. ²Kontrol grup ile Şiddetli AP. ³Hafif ile şiddetli AP.

Şiddetli hasta grubundaki hastaların 10'unda ranson skoru 3'den fazla (3-5), 5'inde Balthazar skoru 3'den fazla (3-6), 5'inde Apache II skoru 8'den fazla (8-24) saptanırken, 5 hastada sistemik komplikasyon (2 hasta akut böbrek yetmezliği, 3 hasta ARDS) gelişti. Ölen 2 hastada (% 6) AP gelişiminin alkol kullanımı ve dislipidemiye bağlı olduğu gözlemlendi.

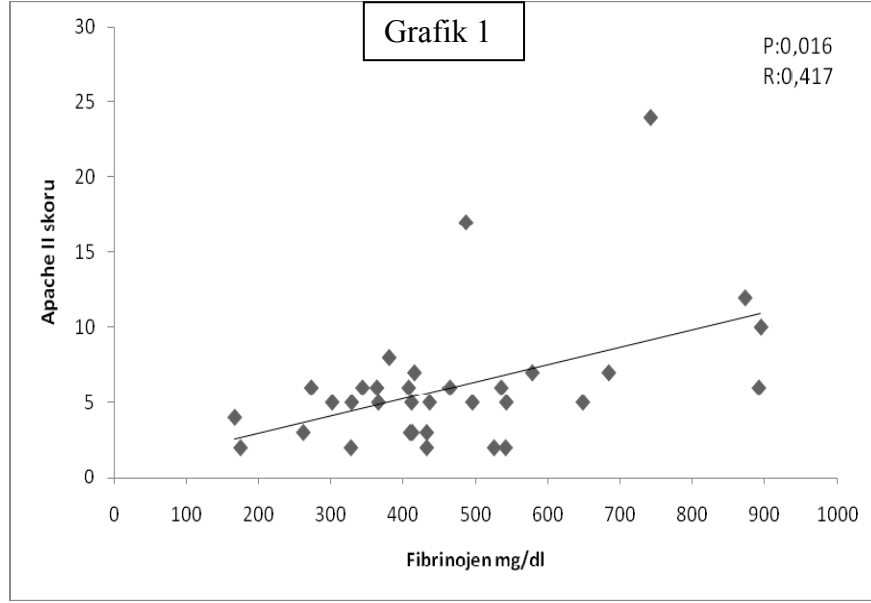
Atlanta sınıflamasına göre hafif veya şiddetli gruba ayrılan pankreatitli hastalar, Ranson, Apache II ve Balthazar skorları açısından karşılaştırıldı. Atlanta sınıflamasına göre şiddetli hasta grubunda hafif pankreatitli gruba göre beklenildiği üzere her üç skora sisteminde de anlamlı olarak daha yüksek skorlar saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. AP'li hastalarda şiddet skorlamaları*

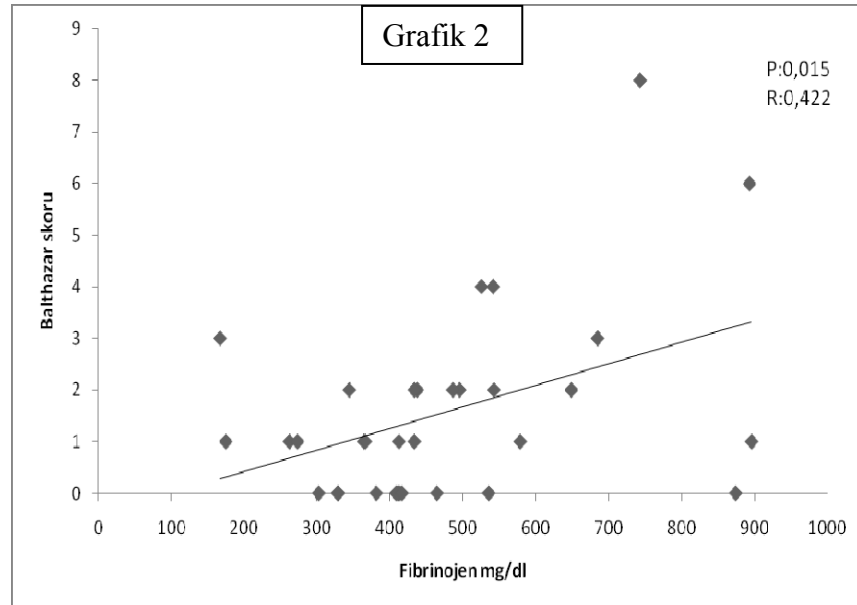
	Hafif AP (16)	Şiddetli AP (17)	P
Balthazar skoru	0.81±0.8	2.23±2.2	0,02
Ranson skoru	1.5±0.8	3.17±1.8	0,009
Apache II skoru	4.37±1.4	7.64±5.6	0,028

* Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

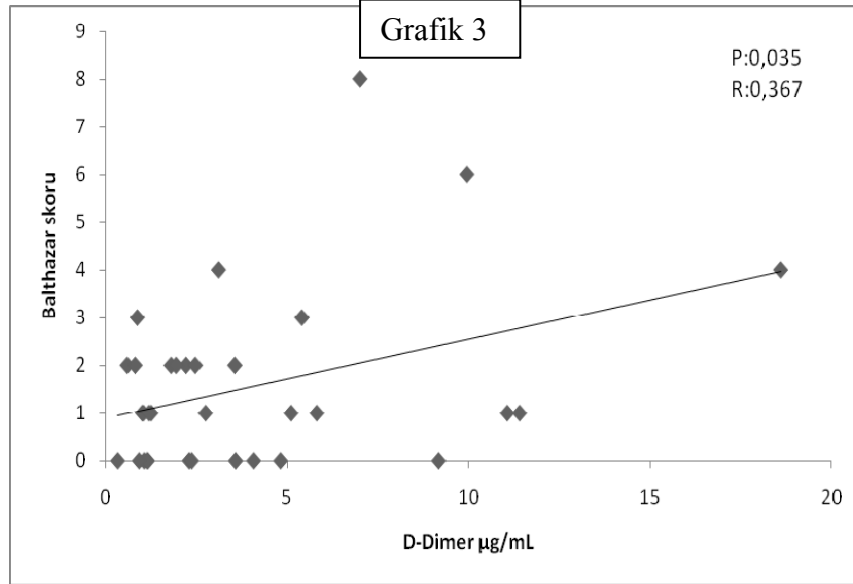
AP hastalarında pankreatit şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Ranson, Apache II ve Balthazar skorları ile koagülasyon parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Fibrinojen düzeyleri ile Apache II (p: 0,016, r:0,417) (Grafik 1) ve Balthazar skorları (p: 0,015, r:0,422) (Grafik 2), D-Dimer ile Balthazar skoru (p: 0,035, r:0,367) (Grafik 3) arasında pozitif korelasyon izlendi. TAFİ, TAT, Trombosit, PT, PTT ve INR değerleri ile her üç skora sistemi arasında korelasyon görülmedi. CRP düzeyleri ile koagülasyon parametrelerinden PT (p: 0,008, r: 0,451), D-dimer (p: 0,006, r: 0,472) ve fibrinojen (p: 0,004, r: 0,488) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.



Grafik 1: Apache II skoru ile fibrinojen düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Grafik 2: Balthazar skoru ile fibrinojen düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Grafik 3: Balthazar skoru ile D-dimer düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

5.TARTIŞMA

AP, kendini pankreas ve yakın dokular içinde sınırlayarak sekelsiz iyileşebilen hafif formdan, çok hızla ilerleyerek ölüme yol açabilen ağır forma kadar değişik şekillerde seyredebilmektedir. Günümüzde tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen ciddi pankreatitli olgularda halen yüksek oranlarda mortalite görülmektedir (2). Hastalık seyri sırasında gelişen koagülasyon bozuklukları, sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerdir (64-66).

AP'li hastalarda pankreas harabiyeti sonucu ortaya çıkan DF koagülasyon kaskadını aktive ederken, aynı zamanda inflamasyona bağlı olarak salınan TNF- α , IL-1b ve IL-6 gibi sitokinler de hemostatik sisteminin aktif hale gelmesine katkı sağlamaktadırlar (54,57,58). Bu hastalığın seyri sırasında gelişen koagülasyon bozuklukları pankreatit şiddeti ile ilişkili olup vasküler sistemde seyrek trombotik odaklar halinde olabileceği gibi DİK kliniği ile de karşımıza çıkabilmektedir (55,56). DİK gelişen hastalarda koagulan proteinlerin azalması ve trombositopeni ciddi kanamalara ve multiorgan yetmezliğine yol açabilmektedir (55,56,67). Ayrıca şiddetli pankreatitli hastalarda sistemik trombozun yanı sıra pankreasın vasküler ve ekstravasküler alanında trombosit ve fibrinden zengin trombüsün gelişmesi pankreas hasarını daha da artırabilir (59).

AP'de koagülasyon sisteminin etkilendiğini gösteren birçok çalışmada, bir taraftan koagulan sistem aktif hale gelip tromboz gelişirken aynı zamanda fibrinolitik aktivitenin artışıyla oluşan trombozun yıkımının arttığı gösterilmiştir. AP'li hastalarda DF'nün açığa çıkması ile koagülasyon sistemi aktif hale gelmektedir. Sawa ve arkadaşları 36 AP'li hastada yaptıkları bir çalışmada DF düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığını ve özellikle alkole bağlı şiddetli pankreatitli hastalarda bu artışın panreatik nekroz gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (54). Takip eden bir başka çalışmada ise DF düzeylerinin şiddetli pankreatiti göstermede % 71 duyarlılık ve % 67 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir

(68). Salomon T. ve arkadaşları şiddetli pankreatitli hastaların hafif pankreatitli hastalara göre CRP, fibrinojen ve D-dimer düzeylerinin ilk iki gün içinde anlamlı olarak yüksek, antitrombin III düzeylerinin ise düşük olduğu saptamışlar ve bu hasta grubunda bir hafta sonra hafif pankreatitli hastalara göre PT ve PTT değerlerinin uzadığını aynı zamanda trombosit sayılarının da azaldığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak, özellikle başlangıçta normalin 4 kat veya daha üstünde D-dimer düzeylerinin şiddetli pankreatitin öngörülmesinde kullanılabilecek bir test olduğunu vurgulamışlardır (69). Farklı şiddette AP'li 27 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ise plazmada trombosit sayısı, fibrinojen ve plazminojen düzeylerinin azaldığı izlenirken, hastaların ancak %40'ında plazmada fibrin yıkım ürünlerinin arttığı buna karşılık hastaların tümünde periton sıvısı içinde fibrin yıkım ürünlerinin saptandığı bildirilmiştir (70). Hastalığa bağlı olarak 4 hastanın öldüğü 14 AP'li hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, bir hafta sonra bakılan plazma prekallikrein, fonksiyonel AT III ve trombosit sayılarının azaldığı gözlenmiş ve bu azalmanın ölümle sonuçlanan vakalarda daha belirgin olduğu izlenmiştir (71). Nekrotizan pankreatit nedeni ile opere edilen 41 hastanın hemostaz bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışmada, mortalite gelişmeyen hastalara göre mortal seyreden 15 hastanın protein C ve AT III düzeylerinin anlamlı olarak düşük, D-dimer ve PAI-1 düzeylerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara bağlı olarak fibrinoliz ve koagülasyon inhibitörlerinde ki bu değişimin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (72). Aynı çalışma grubu tarafından 91 hastalık prospektif bir çalışmada, 24 vakada gelişen organ yetmezliğinin öngörülmesinde başvuru sırasında bakılan D-dimer düzeylerinin % 90 duyarlılık ve % 89 özgüllük taşıdığı bildirilmiştir (60). Maeda K. ve arkadaşlarının 139 pankreatitli hastada yaptıkları bir çalışmada ise, pankreatitin şiddetine bağlı olarak trombosit ve antitrombin III düzeylerinin azaldığını D-dimer, TAT ve CRP düzeylerinin yükseldiği saptanmış ve TAT düzeylerindeki artışın mortaliteyle ilişkili olduğu, antitrombin III düzeylerinin ise prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (56).

Çalışmamızda AP'li hastalarda TAT ve D-dimer düzeyleri artarken, PT değerinin uzadığını saptadık. Artmış TAT düzeyleri koagülasyon kaskadının aktive olup trombin oluşumunun arttığını, D-dimer ve PT değerlerindeki değişimlerin de oluşan trombüsün yıkımının hızlandığını ve koagulan proteinlerinin sentezinin mevcut yıkımı karşılayamadığını

göstermekteydi. Şiddetli AP'li hastalarda hafif vakalara göre PT değerini daha da yüksek saptanması bu durumu desteklemekteydi. Ayrıca bu değişiklikler bir akut faz reaktanı olan CRP ile korelasyon göstermekteydi. Hatta şiddetli AP vakalarında hafife göre fibrinojen düzeyleri bir akut faz göstergesi olarak artmaktaydı. Bunların yanında daha önceki çalışmalara benzer şekilde D-dimer düzeylerindeki artışın risk skorundaki artışla birliktelik gösterdiği gözlemlendi. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda gözlediğimiz gibi koagülasyon kaskadının aşırı uyarılması hastalık şiddeti ile birliktelik göstermekteydi.

Normal hemostaz mekanizmasında koagülasyon ve fibrinoliz arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Bu denge bozulduğunda tromboza eğilim veya kanama bozuklukları görülebilmektedir. Son yıllarda koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişkide önemli bir rol oynadığı düşünülen ve karboksipeptidaz yapıda bir molekül olan TAFİ tanımlanmıştır. TAFİ plazmada bir zimojen olarak dolaşmaktadır. Trombin-trombomodulin kompleksi ya da tek başına trombin tarafından aktive edildikten sonra fibrin pıhtısından karboksi terminal lizin ve arjinin rezidülerini çıkararak plazminojenin bağlanmasını önlemektedir. Böylece plazminojenin plazmine dönüşümü ve fibrinoliz inhibe olmaktadır (73,74). Literatüre bakıldığında birçok hastalıkta TAFİ düzeylerinde artış veya azalmanın tromboz ve kanamayla ilişkilendirildiği görülmektedir (75-77). Ancak, AP'li hastalarda tromboza eğilim olduğu bilinmekle birlikte bu hastalarda TAFİ düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Çalışmamızda TAFİ düzeyleri AP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum bize TAFİ düzeylerindeki artışın AP'li hastalarda saptadığımız koagülasyon kaskadının aktive olmasının bir sonucu olduğunu düşündürmekteydi. Zira TAFİ düzeylerindeki yükseklik hastalık şiddeti ve risk skorlamasından bağımsız olup, tromboz oluşumuyla ilişki göstermiyordu. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, TAFİ'nin hastalarda gelişen lokal trombüs oluşumuna bağımsız bir etki yapmadığı saptandı. Aynı zamanda bu veri literatürde ilk olması açısından oldukça önem arz etmekte olup, bulduğumuz sonuçların benzer çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmekteydi.

AP'li hastalarda koagülasyon kaskadının aktive olması klinikte tromboz oluşumunu engelleyici tedavilerin kullanılabileceğini düşündürmüştü ve özellikle şiddetli pankreatitli

hastalarda bu aktivasyon daha belirgin ve mortaliteyle birlikte olduğundan antikoagulan tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir. Nitekim pankreatitli hayvan modellerinde heparin, antitrombin, P-selektin antagonistlerinin uygulanması ile inflamasyonda azalma, doku perfüzyonu ve sağkalımda düzelme izlenmiş ve bunu takip eden klinik çalışmalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının hastalarda komplikasyon oranlarını, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (61-63,78). Bizim çalışmamızdaki verilerde, trombüs oluşumunun daha ölümcül seyreden şiddetli AP'li hastalarda belirgin olması bize erken dönem antikoagulan kullanımının yararlı olabileceğini telkin etmekteydi. Zira ölen iki vakamızın şiddetli AP'li olması ve organ yetmezliği ile seyretmesi, aşırı trombüs oluşumunun erken dönemde gösterilmesi ile tedavinin erken dönemde planlamasının önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada AP'li hastalarda koagulasyon kaskadının aktive olup trombüs oluşumunun arttığı, bu durumun hastalık şiddeti arttıkça daha belirgin olduğu ve TAFİ düzeylerinin trombüs oluşumuyla direkt olarak ilişkilendirilemeyeceği kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Şiddetli AP'li hastaların lökosit sayısı, LDH ve CRP düzeyleri hafif AP'li hastalara göre daha yüksek, Na düzeyi ise daha düşük bulunurken, bakılan diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. Koagülasyon parametrelerinden trombosit sayısı, PTT, fibrinojen ve TAFİ düzeylerinde AP'li hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
3. AP'li hastalarda, kontrol grubuna göre PT, INR, D-Dimer ve TAT düzeyleri anlamlı olarak yüksekti.
4. Artmış TAT düzeyleri koagülasyon kaskadının aktive olup trombin oluşumunun arttığını, D-Dimer ve PT değerlerindeki değişimlerin de oluşan trombüsün yıkımının hızlandığını ve koagulan proteinlerinin sentezinin mevcut yıkımı karşılayamadığını göstermekteydi.
5. TAFİ'nin hastalarda gelişen lokal trombüs oluşumuna bağımsız bir etki yapmadığı ve TAFİ düzeylerinin trombüs oluşumuyla direkt olarak ilişkilendirilemeyeceği kanaatine varıldı.
6. Protrombin zamanı ve fibrinojen düzeyleri şiddetli pankreatitli hasta grubunda kontrol ve hafif pankreatitli gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
7. Fibrinojen düzeyleri ile Apache II ve Balthazar skorları, D-Dimer ile Balthazar skoru arasında pozitif korelasyon izlendi.
8. TAFİ, TAT, Trombosit, PT, PTT ve INR değerleri ile şiddet skorlamaları arasında korelasyon görülmedi.
9. CRP düzeyleri ile koagülasyon parametrelerinden PT, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
10. Koagülasyon kaskadının aşırı uyarılması hastalık şiddeti ile birliktelik göstermekteydi.
11. Trombüs oluşumunun daha ölümcül seyreden şiddetli AP'li hastalarda belirgin olması bize erken dönem antikoagulan kullanımının yararlı olabileceğini telkin etmekteydi.
12. Ölen 2 hastada (% 6) AP gelişiminin alkol kullanımı ve dislipidemiye bağlı olduğu gözlemlendi.

7. ÖZET

Akut pankreatit (AP) şiddeti ile ilişkili olarak bu hastalığın seyri sırasında koagülasyon bozuklukları gelişebilmektedir. Bu çalışmada AP'li hastalarda trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFİ) dahil hemostatik sistemdeki bozuklukların değerlendirilmesi amaçlandı. AP'li hastalarda TAFİ düzeyleri ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmaya 33 AP'li hasta (16 hafif , 17 şiddetli), yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 63 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubunda plazma TAFİ düzeyleri ELİSA ile bakıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında trombosit değerleri, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen düzeyi ve TAFİ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre protrombin zamanı, INR, d-dimer ve trombin-antitrombin kompleks düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Şiddetli akut pankreatit grubunda hafif akut pankreatit grubuna göre protrombin zamanı, fibrinojen düzeyi, beyaz küre ve C-reaktif protein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. C-reaktif protein düzeyleri ile protrombin zamanı, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak; AP'li hastalarda koagülasyon kaskadının aktive olup trombüs oluşumunun arttığı, bu durumun hastalık şiddeti arttıkça daha belirgin olduğu ve TAFİ düzeylerinin trombüs oluşumuyla direkt olarak ilişkilendirilemeyeceği kanaatine varıldı. AP'li hastalarda koagülasyon bozukluklarının değerlendirilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SUMMARY

Coagulation disorders may occur during acute pancreatitis (AP) episodes related to the severity. In this study, some important haemostatic system molecules including thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels were evaluated. In the present literature there was no study evaluating TAFI levels in patients with AP. Thirty three patients with AP (16 mild AP, 17 severe AP) were included in the study. Age and sex matched 30 volunteers were used as control, We measured plasma TAFI antigen levels by enzyme-linked immunosorbent assay in both groups. Platelet count, activated partial thromboplastin time, fibrinogen levels and TAFI levels showed no significant difference between study and control groups. Prothrombin time, INR, D-dimer and thrombin-antithrombin complex levels were found to be significantly higher in the study group compared to control group. Prothrombin time, fibrinogen levels, white blood cell count and C-reactive protein were found significantly higher in severe AP group compared to mild AP. There were positive correlations between C-reactive protein and prothrombin time, d-dimer and fibrinogen. We found that thrombus formation increases in patients with AP, especially in the severe form of the disease due to the activation of coagulation cascade and however thrombus formation was not seen to be associated with TAFI. Further investigation are needed to evaluate coagulation disorders in AP.

9. KAYNAKLAR

- 1.Sarles H. Revised classification of pancreatitis-Marseilles. Dig Dis Sci 1985; 30:573-4.
- 2.Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. Dig Liver Dis 2004; 36(3):205-11.
- 3.Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: GI Epidemiology, 1st ed, Talley, NJ, Locke, GR, Saito, YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
- 4.Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17:15-39.
- 5.Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100:A296.
- 6.Diehl AK, Holleman Jr, DR, Chapman JB, et al. Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997; 157:1674-8.
- 7.Tenner, S, Dubner, H, Steinberg, W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1994; 89:1863-6.
8. Steinberg MW, Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's, ed 8. Philadelphia, Saunders, vol 1, pp 1241–62.
9. Fortson MR, Freedman SN and Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90:2134-9.
- 10.Mithofer K, Fernandez-del Castillo C and Frick TW. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. Gastroenterology 1995; 109:239-46.
- 11.Lankisch PG, Droege M and Gottesleben F. Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. Gut 1995; 37:565-7.
- 12.Werth B, Kuhn M, Hartmann K and Reinhart WH. Drug-induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center (SANZ) 1981-1993. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125:731-4.
- 13.Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc Clin N Am 1996; 6:379-407.

14. Freman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrintest Endosc* 2001; 54:425-34.
15. Lee SP, Nichols JF and Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326:589-93.
16. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12:182-92.
17. Lerch MM, Saluja A, Runzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853-61.
18. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997; 58 Suppl 1:46-9.
19. Soergel KH. Pancreatitis. *Cecil Textbook of Medicine*. Eds. Goldman L, Bennett JC. Philadelphia, WB Saunders 2000; 752-759.
20. Boztaş G. AP. *Gastroenterohepatoloji*. Ed. Ökten A. İstanbul, Nobel Tip. 2001; 273-290.
21. Agarwal N, Pitchumoni CS and Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:356-66.
22. Kylanpää-Back M, Kemppainen E, Puolakkainen P, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000; 87:49-52.
23. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195-210.
24. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69-81.
25. Banks PA and Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379-400.
26. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, et al. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27:2272-83.
27. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger, HG, Warshaw, AL, Buchler, MW, et al (Eds), Blackwell Science, Oxford 1998; 489-502.
28. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ and Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-6.

29. Simchuk, EJ, Traverso LW, Nukui Y and Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179:352-5.
30. Bradley EL III . A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 . *Arch Surg* 1993 ; 128 : 586 -90 .
31. Maxim S. Petrov MD, MPH and John A. Windsor , MBChB, MD, FRACS. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense ?. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:74-76;
32. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A Randomized Study of Early Nasogastric versus Nasojejunal Feeding in Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:432-9.
33. Runzi M, Saluja A, Lerch MM, et al. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: An experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 105:157-64.
34. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2008; 247:250-7.
35. Forsmark CE and Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022-44.
36. Uhl W, Muller CA, Krahenbuhl L, et al. Acute gallstone pancreatitis: Timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc* 1999; 13:1070-6.
37. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ and DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:466-73.
38. Laws HL and Kent RB, 3rd. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *Am Surg* 2000; 66:145-52.
39. Forsmark CE and Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022-44.
40. Bai Y, Gao J, Zou DW and Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:104-10.
41. Heinrich S, Schafer M, Rousson V and Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243:154-68.

42. Bradley EL 3d and Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991; 161:19-24.
43. Beger HG, Buchler M, Bittner R, et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: Results of a prospective clinical trial. *World J Surg* 1988; 12:255-62.
44. Swaroop VS, Chari ST and Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 291:2865-8.
45. Roberts HR, Monroe DM and Hoffman M: Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill, 2001, pp.1409-1435.
46. Carverley DC and Thienelt CD: Platelet Structure and Function in Hemostasis and Thrombosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds) *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th edition. Philadelphia, USA, 2009, pp.490-527
47. Bouma BN and Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)--how does thrombin regulate fibrinolysis? *Ann Med*. 2006;38(6):378-88.
48. Griffin JH: Control of coagulation reactions. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill, 2001, pp.1435-1451
49. Hajjar KA: Molecular mechanisms of fibrinolysis. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th edition. New York, McGraw-Hill, 2001, pp.1479-1489
50. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest*. 2003 Sep;124(3 Suppl):33-9.
51. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO and Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res*. 2001 Mar 1;101(5):329-54.
52. Bajzar L, Nesheim ME and Tracy PB: The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood*. 1996. 15;88(6):2093-100.
53. Boffa MB, Wang W, Bajzar L and Nesheim ME: Plasma and recombinant thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability and enzymatic properties. *J Biol Chem*. 1998. 23;273(4): 2127-35.

54. Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, et al. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 575-81.
55. Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K and Mikhailidis DP. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34(1):15–20
56. Maeda K, Hirota M, Ichihara A, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2006;32(1):87–92.
57. Bhatia M. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury. *Scand J Surg* 2005;94(2):97–102.
58. Levi M, ten Cate H, van der Poll T and van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270(8):975–979.
59. Bockman DE, Büchler M and Beger HG. Ultrastructure of human acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1986;1(2):141–153.
60. Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, et al. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009;38(6):655–660.
61. Hackert T, Werner J, Gebhard MM and Klar E. Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis. *Surgery* 2004;135(2):131–138.
62. Hagiwara S, Iwasaka H, Shingu C, Matsumoto S, Uchida T and Noguchi T. Antithrombin III prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 2009;38(7):746–751.
63. Hackert T, Sperber R, Hartwig W, et al. P-selectin inhibition reduces severity of acute experimental pancreatitis. *Pancreatology* 2009;9(4):369–374.
64. Lasson A and Ohlsson K. Disseminated intravascular coagulation and antiprotease activity in acute human pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;126:35–9.
65. Wilson PG, Manji M and Neoptolemos JP. Acute pancreatitis as model of sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(suppl):51–63.
66. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899–903.
67. Foitzik T, Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, Kirchengast M and Buhr HJ. Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates. *Surgery.* 2000;128:399–407.

68. Andersson E, Axelsson J, Eckerwall G, Ansari D and Andersson R. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010. 28; 16(48): 6128-34.
69. Salomone T, Tosi P, Palareti G, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas*. 2003;26:111-16.
70. Lason A and Ohlsson K. Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. *Thromb Res*. 1986;41:167-83.
71. Aasen AO, Kierulf P, Ruud TE, et al. Studies on pathological plasma proteolysis in patients with acute pancreatitis. A preliminary report. *Acta Chir Scand Suppl*. 1982;509:83-7.
72. Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2004;29:152-6.
73. Bouma BN and Mosnier LO: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2004. 33: 375-81.
74. Bajzar L, Jain N, Wang P and Walker JB: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: Not just an inhibitor of fibrinolysis. *Crit Care Med*. 2004.32 (5): 320-4.
75. Van Tilburg NH, Rosendal FR, Bertina RM: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood*. 2000. 95: 2855-9.
76. Dönmez A, Aksu K, Çelik HA, Keser G, et al: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behçet's disease. *Thrombosis Research*. 2005. 115: 287-92.
77. Saibeni S, Bottasso B, Spina L: Assesment of TAFI plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2004. 99(10): 1971-3.
78. Lu Xin-Sheng, Qiu Fu, Li Jie-Qin, Fan Qin-Qiao, Zhou Ri-Guang, Ai Yu-Hang, Zhang Kai-Cheng and Li Yi-Xiong. 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.