

## İNCELEME YAZISI

**AĞIR AKUT PANKREATİTTE CERRAHİ TEDAVİNİN SORUNLARI(\*)**

*PROBLEMS OF SURGICAL TREATMENT IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS*

**Ali MENTEŞ**

**SUMMARY**

The aim in this review article is to discuss acute pancreatitis both in terms of its nomenclature and its treatment alternatives, and to define the limits of a new base for a novel understanding of the disease.

(Keywords: Classification, Pancreas, Prognosis)

**ÖZET**

Bu yazıda sık rastalanan bir sindirim sistemi hastalığı olan akut pankreatit gerek terimlendirilmesi, gerekse tedavi seçeneklerindeki sorunsallıklar çerçevesinde irdelenmekte, hastalığın çeşitli açılardan yeni bir tabana oturtulması için bir alt yapı oluşturulmaya çalışılmaktadır.

(Anahtar Sözcükler: Pankreas, Prognoz, Sınıflama)

---

Genel Cerrahi ABD Hepatobilier Cerrahi Birimi (Prof.Dr.A. Menteş)  
Ege Tıp Fakültesi 35100 Bornova - İZMİR

\* 19 Ekim 2001 tarihinde İstanbul, 16 Ocak 2002 tarihinde Bursa ve 29 Ocak 2002 tarihinde İzmir'de yapılan konuşmaların metnidir.

Akut pankreatit başlangıçta bütün başvuru şekilleriyle tek bir hastalık olarak tanımlanmış; büyük ölçüde yaşam destek bilimlerinde o günlerde sahip olunan olanakların da sınırlılığı nedeniyle tedavi standardı hastaların konservatif bir tutumla ele alınması olmuştur. Bu tutumun, yaşam destek olanaklarındaki olağanüstü gelişmelere karşın bugün de hastaların büyük çoğunluğu bakımından geçerli olduğunu biliyoruz. Aradaki fark gündeş kabulümüzün, başlangıçtaki teslim olmuşluğa göre, beraberinde hem hastalar, hem de doktorlar bakımından ödenmiş yüksek maliyete sahip karmaşık bir süreç sonunda oluşmasıdır(1). Ancak geçerli toptancı bakışla akut pankreatit, beraberinde proteolitik enzimlerin kendini hasarlayıcı (autodestructive) sonuçları olsun ya da olmasın, pankreasın her düzeyde akut interstisiyel enflamasyonu olarak kabul edildiği taktirde, anlayış ve tedavisi konusunda yıllar içinde elde edilmiş olan ve gelen dönemde de elde edilebilecek bir çok kazanıma rağmen sorunlu bir tablo olarak kalacaktır. Bunun en önemli nedeni, akut pankreatit konusundaki her soruya verebilecek tek yanıt olmamasıdır. Pankreatit tablosu, o hastadaki klinik önemine; doku hasarının hastalığın doğal evrimi içinde ne kadar belirleyici olduğuna ve hastaların yaşamlarına yönelmiş olan tehdidin mutlaklığına göre daraltıldıkça bu yanıt değişecektir. Buna karşın bugünün egemen anlayışı pankreasın her türlü akut interstisiyel enflamasyonunu bir bütün olarak değerlendirmek olduğundan, her hangi iki mesleğin -enflamasyonu hangi doku yanıtı düzeyinde algıladıklarına bağlı olarak- akut pankreatit konusunda diyalog sürdürmeleri ancak zorlukla mümkün olabilmektedir. Bu bakımdan akut pankreatite yönelik cerrahinin ilk ve önemli sorununun nomenklatur (terim listesi)'e ilişkin olduğunu itiraf etmek gerekir.

### Akut Pankreatit Nomenklaturü

Akut pankreatitin algılanmasındaki değişim süreci içinde nomenklaturün (terim listesi) gözden geçirildiği ve yeniden gözden geçirildiği birçok durum bulunmasına rağmen, genellikle bu konudaki köşe taşını 1992 Atlanta Sem-

pozyumunun (2) oluşturduğu kabul edilir. Bu toplantıda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas apsesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikintileri ve psödokist, katılanların üzerinde uzlaştığı ayrı ve özgül kavramlar olarak tanımlanmıştır. Anılan bu kavramların gerek pankreatit sistematigi, gerekse klinik algılanması bakımından yerleştiğini kabul etmek gerekir. Bu nomenklaturle birlikte gelen en önemli epistemolojik (bilgi bilim) katkısı, eskinin klinik şiddetliliği kendi başına yansıtmayan ödematöz, hemorajik, nekrotizan gibi histo-morfolojik sistematizasyon yerine artık hafif ılımlı (=mild) ya da ağır akut pankreatitten söz edilmekte olması; hastalığın sistematizasyonunun klinik-prognostik bir nitelik kazanmasıdır. Genel anlamıyla hastaların %75-80'inde görülen tablo hafif (ılımlı) pankreatittir ve bu grupta hastalık mortalitesi %2'nin altında kabul edilmektedir. Kalan %20-25 oranındaki hasta ise ortalama %25 (%15-%30) mortalite olasılığıyla seyreden ağır akut pankreatitlidir (3). Tablonun iki şekli arasındaki en önemli morfolojik fark nekroz varlığı ve yaygınlığıdır. Buna göre ağır akut pankreatitte, interstisiyel ödem içerisinde ancak birkaç geniş nekroz alanı bulunabilir. Bu nekrozun bezin herhangi bir görüntüleme işlemindeki hacminin %50'si genişliğinde ve enfekte olması hastalığın en sorunlu ve ciddi şeklini temsil eder ki bu, pankreatit sorunsalının da en önemli kısmını oluşturur.

Bradley (2), Atlanta uzlaşma toplantısının sonuç bildirgesini yayınladığında, bu uzlaşmanın son olmayabileceğini kaydetmekle öngörülü bir tutum sergilemiştir. Çünkü Atlanta uzlaşmasının tartışmasız tek katkısı hastalığın algılanmasını saf klinik bir temele oturtması olmuştur. Üzerinde uzlaşılan geçerli tanımlamaların açıkta bıraktığı iki ana durum, varolan toptancı tanımlamanın gerçeğe aykırılığı karşısında, hangi özgül ve dar çerçevenin pankreatit olarak tanımlanması gerektiği ile ağır genel başlığı içinde toparlanan doku hasarları bütününe tectip olup olmadığıdır.

Sadece nomenklatur açısından değil, epistemoloji açısından da en önemli ge-

reksinin; pankreastaki hangi tür enflamatuar yanıtın akut pankreatit olacağını belirlenmesidir. Akut pankreatit üzerine yapılan deneysel çalışmaların büyük çoğunluğunda kullanılan pankreatit tetikleyicisinin bir kolesistokinin analogu olan serulein oluşu, tek başına bile, konunun algılanmasını etkileyen çok önemli bir saptırıcı durumundadır. Zira iyi bilinmektedir ki, serulein ile kısa süreli, dokuda ödematöz bir yanıtın ileriye gitmeyen, hemen kesin olarak öldürücülüğü olmayan ve başka tetikleyicilerle birlikte kullanılmak suretiyle deney koşulları özellikle kurgulanmadığı taktirde (4,5), geride iz bırakmayan bir akut pankreatit oluşmaktadır. Serulein uyarısıyla pankreasta oluşturulan bu tür akut enflamatuar yanıtın ılımlı akut pankreatitle özdeşleştirilmesi, gerçekte pankreatiti algılamayı ve asıl akut pankreatit tablosunu tektip evrelere ayırmayı zorlaştırmaktadır. Kolesistokinin, sonuç olarak pek çok uyarım altında işlevsellik göstermektedir. Serulein ile oluşturulan deneysel pankreas yanıtı gerçekten klinik anlamda geçerli olsa ve ılımlı da olsa akut pankreatit oluşturabilseydi, in-vivo yaşamda kolesistokinin aktive olduğu her koşulda pankreatit oluşması gerekirdi. Oysa biliyoruz ki, her zaman böyle olmamaktadır. Aynı durum oposum gibi deney hayvanlarında bilyopankreatik kanal bağlanmasının erken evrelerinde oluşan ödematöz pankreas cevabının(1) insan koledok kanalı tıkanmasına yansımamasıyla da gözlenebilir. Keza, viral hepatitin de akut evrelerinde gözlenen serum amilaz yükselmesi (2) pankreasta oluşan bir hasarı telkin eder yargısı doğru değildir.

Tıpkı ılımlı akut pankreatitin en büyük etyolojik etmeni olan safra yolu taşlarındaki gibi, bu tabloların tümünde var olan ortak durum, bir bütünlük içinde olan hepatopankreatobiliyer sistemin herhangi bir noktasında ortaya çıkan yerel homeostazis, değişimin pankreas tarafından bir taciz olarak algılanması ve buna karşı, enflamatuar yanıtla karıştırılan bir tepki olarak değerlendirilmelidir. Dolayısıyla akut pankreatit nomenklatur ve epistemolojisinde üzerine gidilerek açıklığı kavuşturulması gereken en önemli kavram

pankreas tacizinin (pancreatic insult), pankreas hasarından (pancreatic injury) ayırt edilmesidir. Şu durumda bile akut pankreatit oluşması için saldırının varlığının tek başına yeterli olmadığını, ister membran işlevlerinin bozulması (3), pankreasta bir enzimatik zincir reaksiyonu başlaması (4) ya da lizozom, mitokondriya (5) ve/veya pankreas enerji zincirinde hasarlanma (6) olması gerektiğini düşündüren hayli veri mevcuttur. Pankreasa taciz kavramı açıkça tanımlanıp, sınırları belirlendiğinde, olasılıkla bugün ılımlı akut pankreatit olarak nitelediğimiz ve hastaneye yatırmak gereği bile duymadığımız ya da yatsalar bile her hangi bir özgül önlem alınmaksızın bir iki günde kendiliğinden iyileşen hastalar pankreatit tabanının dışına çıkarılacaklar ve ılımlı akut pankreatitin sınırları da yeniden tanımlanmak zorunda kalacaktır. Bu durumda, yine muhtemelen, steril nekrozlu ağır pankreatit olarak kabul ettiğimiz hasta gurubu ılımlı pankreatitlileri oluşturacak; bu da hem iç geçişleri olan dinamik seyirli bu hastalıkta yaşamdaki gerçekliğin algıya ve klinik uygulamaya da birebir yansımaları sağlayacak; hem de şu andaki haliyle her orandaki steril nekrozları, enfekte nekrozları, nekrozları pankreasta ve/ya da çevrel dokuda yoğunlaşmaları ve fulminan seyirli bir bütünlük gibi kabul ederek ağır akut pankreatit başlığı altına irdelemenin getirdiği çıkmazların aşılmasına yardım edecektir.

### Klinik Seyir Kestirimi

Akut pankreatitin dinamik ve iç geçişleri olan bir klinik tablo oluşu yaşamın bize öğrettiği bir gerçektir. Bu bakımdan, herhangi bir hastada olası prognozun kural olarak bilinmemesi, hangi hastalarda yaşamın özellikle tehdit altında olduğunun iş işten geçmeden belirlenmesi gereksinmesini doğurmuştur. Ranson önderliğinde 1974'den başlayarak geliştirilen risk kestirim ölçütleri (Tablo 1) akut pankreatite rasyonel bir klinik yaklaşım oluşmasında etkili olmuştur (7,8). Bu ölçütler zaman içinde bazen değiştirilmiş, bazen yeni ölçütlerin rekabetiyle karşı-

laşmıştır. Bu grupta yer alan beden kütle indeksi<sup>2</sup>, CRP yükselmesi, şişmanlık varlığı, periton yıkama sıvısındaki tetkikler, tek ya da çift taraflı plöral sıvı birikimi gibi göstergeler akut pankreatitin şiddeti hakkında sadece tek boyutlu bilgi sağlarlar. Oysa, Ranson ölçütleri dahil, APACHE 2, Imrie (Glasgow), modifiye Glasgow gibi risk kestirim ölçütlerinin tümündeki ortak payda pankreatite eşlik eden pankreas dışı organ yanıtıdır. Bu yanıt ne kadar çok sayıda organı etkilemiş ve etki organın ne kadar bozulmasına yol açmışsa risk o ölçüde artmaktadır.

**TABLO 1:** Akut pankreatitte Ranson'un şiddet kestirim ölçütleri

Başvuruda	İlk 48 saatte
Yaş 55	Hct %10 §
Lökosit 16.000/mm <sup>3</sup>	Üre %50mg
Kan Şekeri 200 mg/dl	Ca++ %8 mg
LDH 350IU/L	pO <sub>2</sub> 60 mm Hg
SGOT 250IU/L	Baz eksikliği 4mEq/L
	Sıvı açığı 6000 ml

(0-2 ölçüt: ılımlı; >2 ölçüt: ağır klinik seyir beklentisi)

Bu ortak paydayı algılamak önemlidir çünkü, her ne kadar tanımlanmış kestirim ölçütlerinin neredeyse birebir belirlenmiş klinik riskleriyle tam uyumlu olmasada da, tekil hastalarda klinisyenlerin kendi kestirimlerini biçimlendirmelerine yardımcı olabilir. Zira bilinen kestirim şablonlarının hemen tümünün doğru ve etkin kullanım açısından kısıtlamaları bulunmaktadır. Ranson ölçütlerinin belirlenmesi 48 saate gereksinmekte olup, daha çok alkolik pankreatitli hastalar göz önünde tutularak tasarlanmıştır. Imrie'nin tanımladığı ölçütlerde ise alkolik ve biliyer pankreatitler göz önünde tutulmuş, ancak kullanım tercihinde ikinci planda kalmıştır. APACHE 2 kestirimi çok ayrıntılı ve bu nedenle özellikle kısıtlı olanaklı hastanelerde uygulanma geçerliliği son derece sınırlı bir fizyolojik değerlendirmeye sistemidir. Bu bakımdan ortak paydanın pankreas dışı organ ve/veya sistem yetmezliğinin sınırlarının aranması olduğunu

bilmek önem taşımaktadır. ALT ya da AST aracılığıyla karaciğer parankim yanıtı, kan şekeri aracılığıyla mitokondrial karaciğer yanıtı yanı sıra glukoza homeostazisinin kontrolü, lökosit sayısı aracılığıyla bağışıklık sistemi ve enfeksiyon cevabı, kan üresi aracılığıyla böbrek yanıtı, hematokrit aracılığıyla hipovolemik yanıt her yerde kolaylıkla elde edilebilir ölçütlerdir. Genel kabul, pankreas dışında ikiden fazla organ yanıtındaki bozulmanın ağır bir klinik seyri işaret etmesi yönündedir. Bu hastalar, enfekte geniş pankreas nekrozuna sahip oldukları gösterilmese de cerrahi girişim adayı olarak kabul edilmelidirler. Ne var ki klinik-kimyasal risk kestirimi ölçütleri de kusurdan arınmış değildir. Bu tür kestirimin taşıdığı en önemli sakınca değerlendirmelerin, saptanan organ/sistem yetmezliği yanıtının sadece varlığını kayda alması, yetmezliğin ağırlığının ya da hangi organ veya sistemin ne şiddetteki yetersizliğinin, ne gibi bir risk artımı içerdiğini yanıtlanamamasıdır.

1980'li yıllardan başlayarak görüntüleme yöntemlerinde ortaya çıkan devrimsel gelişmeler, o zamana kadar ancak dolaylı olarak görüntülenebilen pankreas lezyonlarına karşı klinisyenin egemenliğini çok arttırmıştır. Bu çerçevede akut pankreatite radyolojik yaklaşım da değişmiş ve özellikle Balthazar ve ark (10) tarafından önerilen kestirim ölçütleri yaygınlık kazanmıştır. Balthazar ve ark, kontras (la zenginleştirilmiş/) eklenmiş bilgisayarlı tomografi (BT; KEBT) ile saptanan şiddet indeksinin (BTŞİ) 0-3 arasında olduğu hastalarda mortalite olasılığını %3, morbidite olasılığını %8; indeksin 7-10 arasında olduğu hastalarda mortalite olasılığını %17 ve morbidite olasılığını %92 olarak bildirmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda da BTŞİ'yi 5 olanlara ölüm (p= 0.0005), uzun hastane yatışı (0.0001) arasında açık bir uyum gösterilmiştir. BTŞİ'yi 5 olanların diğerlerine göre ölüm risklerinin 8; hastanede yattıkları sürenin uzamasının 17; nekrozektomi geçirme olasılıklarının 10 kat arttığı hesaplanmıştır (11). Balthazar'ın önerdiği şiddet skorlaması (tablo 2) gerek bezin radyolojik görünümünü, gerekse enflamasyonun ve nekrozun şiddetini içermesi dolayısıyla

kullanışlılığı yüksek olmak yanında, klinik-biyokimyasal kestirimin taşıdığı hasar şiddeti/prognoz uyumu bağlantısını da göz önünde bulundurmaktadır. Böylelikle klinisyen sık BT değerlendirmeleriyle hastalığın gidişini izleyebilme ve şiddet indeks skoru yükselmeye başlayınca girişim zamanının geldiğine karar verebilecektir. Bu verilerin kliniğe henüz sunulduğu dönemde radyologların da cerrahları yüksek olmuş ve sık BT kontrolleriyle ağır akut pankreatitli hastaların tedavi süreçleri dinamik bir işbirliği alanı olarak gözükmiştir. Ne var ki, ilk heyecan yatıştırdığında radyologların hevesleri sönmüş ve ağır akut pankreatitli hastaların klinik izlemlerinde tekrarlanan KEBT yerine ultrasonun kullanımının gerekliliği vurgulanır olmuştur. Bu arada inceleme sırasında kullanılan iyodize kontrast maddelerin de özellikle dehidrate hastalarda nefrotoksik potansiyele sahip oldukları öne çıkarılmıştır. Ağır akut pankreatitli hastaların büyük çoğunlukla zaten sıvı açığı ve böbrek yetmezliği riskinde olmaları nedeniyle KEBT'nin, bir başlangıç (base-line) görüntüsü sağladıktan sonraki kullanımı böylelikle genellikle çok kısıtlanmıştır. İkinci KEBT için istekte bulunmanın uygun zamanının, arada düşmeyen yüksek ateş, dinmeyen ya da artan ağrı, ısrarlı hipotansiyon ya da hematokrit düşmeleri olmadıkça 10 günden önce olmadığı belirtilmiştir (12). Bir süre sonra MR-görüntüleme yaygınlaştığında, nefrotoksikite potansiyeli taşımadığı belirtilerek T1 sekanslarla gadolinyumla artırılmış MR görüntülerinin kullanımı öne çıkarılmaya başlanmıştır. KEBT şiddet skorlamasına dayanan Balthazar ölçütlerinin MR'la da kabaca karşılanabilir olduğunu düşünmek mantıklı gözükürse de net olarak ifade edilmiş değildir.

Yakın zamanda Paris kökenli bir prospektif çalışma (3), radyologların seri KEBT incelemeleri uygulamaktaki isteksizliklerini net olarak yansıtmaktadır. Bu çalışmada KEBT'nin hastaneye kabulde Ranson ölçütlerinin >2 olduğu hastalarda uygulanması, bildirilen seride %80 dolayında olan diğerlerinde yapılmaması önerilmektedir. Ne var ki dizide Ranson ölçüt sayısı <2 olduğu halde iyi klinik sonuç

alınmamış hastalar %8 oranındadır. Çalışmacılar uygun bir dille bu azınlık grubu için ek külfete girmenin gereksiz olduğunu ifade etmek yanında, KEBT ile bir hafta sonra yapılan ikincisi arasında tabloları

**TABLO 2:** [Balthazar] Kontrast Eklenmiş Bilgisayarlı Tomografi (KEBT) ölçütleri

Enflamatuar Süreç: Derece (Grade)	Puan
A Normal Pankreas	0
B Pankreasın fokal ya da diffüz büyümesi	1
C Peripankreatik enflamasyonla birlikte bezin anormal görüntüde oluşu	2
D Tek yerleşimle sıvı birikintisi	3
E Pankreas bitişiğinde iki ya da fazla sıvı birikinti odağı ve/veya pankreas içinde ya da gaz varlığı	4
Nekroz:	
Yok	
%30'dan az	2
%30-50	4
%50'den fazla	6

[BT Şiddet İndeksi=Enflamatuar süreç puanı+nekroz puanı]

[Mortalite olasılığı: 0-3 puan=%3; 7-10 puan= %17]

karışım gösteren 24 hastadan 22'sinde (%92) biyokimyasal verilerin bir şekilde klinik kuşkuya yol açmış olmaları sebebiyle bu tür hastalarda da KEBT'nin tekrarlanmasının yerinin sınırlı olduğunu kaydetmektedirler. Akut pankreatitin dinamik bir hastalık süreci olduğu, başlangıçta nekrozun olmaması ya da <%30 olmasına karşılık, her zaman >%50'ye ulaşabileceği bilinmesine ve anılan çalışmada da Balthazar D ve E görüntüleri eşliğinde >%50 nekrozu bulunan hastalarda prognozun belirgin olarak kötü olduğu belirtilmesine rağmen, 7-10 günden sık KEBT kontrolü yerine, hastaların ezici çoğunluğunda tetkikten hemen tümüyle vazgeçilmesinin önerilmesini "profesyonel ilginin kaybolması"ndan başka bir şekilde açıklamak olası değildir. Lökosit sintigrafisi (14) gibi yöntemlerle de pankreatit şiddetinin doğru olarak izlenebileceği yönünde bildirim olmasına

rağmen, nekroz ve pankreas dışı sıvı birikintileri ile klinik parametreler arasında bir uyum bulunmasının zorunlu olmaması (15, 16) ve biyokimyasal testlerin yüksek "sınır" değerlerinde bile hastalık şiddetini göstermekteki kıymetlerinin çok sınırlı olması (17) yanı sıra, pankreasın enfekte nekrozunu, hastada sepsis tablosu ortaya çıkmadan saptayabilmek için KEBT ve BT rehberliğinde ince iğne doku örneklerinden patojen izolasyonu (yayma) dışında yaygın ve güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır. Kalfarentos ve ark, bu şekilde tekrarlanan ince iğne aspirasyonları ve enfekte nekroz saptananlarda açık debridman ve postoperatif lavajla kontrol gurubundaki %26'lık mortaliteyi %8 dolayına indirebilmişlerdir.

### Cerrahi Girişim Endikasyonu

Bu soruyu cevaplandırmanın çok kolay olduğu kanısındaki meslektaşlar için formülasyon oldukça kısa ve basit olacaktır. Ağır akut pankreatitte cerrahi nekrozektomi (debridman) ve peritoneal lavaj, enfekte nekrozu olan hastalarda, saptanır saptanmaz ve tercihan karın tekrarlanacak girişimler için paketlenip açık bırakılarak yapılmalıdır. Bu önermenin kendi içinde doğruluğu çok açık olmakla birlikte, ne yazık ki klinik duruma tam bir uyumu olduğu söylenemez. Pankreas nekrozunun hastaların ancak %20 kadarında geliştiği, bunların da %60-70'inde steril kalmaya devam edebileceği ifade edilmiştir (19). Öte yandan pankreasta bakteriyel kolonizasyonu için iki olası yol bulunduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Bunlar enterik mikroorganizmaların mezenter lenf bezlerine translokasyonundan sonra hematogen yayılım ile bilyer kanaldan transduktal bulaşımıdır (20). Özellikle Ulm gurubunun kabulü çerçevesinde, bu mekanizmalarla ağır akut pankreatitli hastaların %40-70'i tablonun başlangıcını izleyen üç hafta içinde enfekte nekroza dönüşmektedir (21). Nekrozun steril ya da enfekte oluş sıklığı üzerine hangi bakış açısı kabul edilirse edilsin, sonuçta toplam akut pankreatit havuzundaki hastalar arasında enfekte pankreas nekrozu gelişenlerin oranının %10'un bir miktar altında olduğu kabul edilmelidir. Bunlar

arasında pankreasın anlamlı yüzdesini tutan nekrozlar daha da azınlıktadır. Bu bakımdan biraz önceki önermenin aşırı belirlemeci (determinist) bir yanıtın oluştuğu ve gerçek anlamda klinik sorunsala yanıt olmadığı belirgindir. Bir çok rastgele çalışma, ağır akut pankreatitli hastalarda koruyucu antibiyotik verilmesinin septik komplikasyonları anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Yakın zamandaki bir çalışmada akut pankreatit sürecinde erken imipenem-silastin tedavisinin kontrollara oranla organ komplikasyonlarını ve cerrahi girişim gereği ciddi (ama istatistiksel açıdan anlamsız) olarak azalttığı, ölüm oranını da (yine istatistiklere yansımaksızın) yarıya indirdiği gösterilmiştir (5). Ne var ki, çalışmalarının çoğunda antibiyotik verilmesinin ölümcül üzerinde etkisi olmamıştır. Bunda enfekte nekrozun karışık bir floraya sahip olması, kültürlerde üretilen mikroorganizmaların %10 kadarının çoğul-direnç taşıması yanında, önemli bir kısmının da profilaksiste kullanılan antibiyotige dirençli olması rol oynamakta olabilir (23). Öte yandan tüm nekrozlu hastalarda profilaktik antibiyotik uygulandığında pankreas enfeksiyonunun karakteristiği de gram negatiften, gram pozitif ve mantar ağırlıklı bir floraya kadar değişmektedir (24). Anılan gerekçeler nedeniyle akut pankreatitli hastalarda erken antibiyotik profilaksisinin önemli bir yeri olmakla birlikte, bu yaklaşımın ancak steril nekrozlu hastalarda tedavi seçeneği olduğu; bu tür hastalarda antibiyotik yoğun koruyucu yaklaşıma sonuna kadar sadık kalınması gerektiği kabul edilebilir. Steril nekrozda cerrahi debridman (nekrozektomi) gereği bir istisna olarak nitelenebilir. Bu arada steril pankreas nekrozu olan hastaların %7 kadarının da, ağızdan beslenmenin başlamasıyla birlikte yeniden beslenme pankreatiti adı verilen yeni bir atakla karşılaşılabilceği unutulmamalıdır.

Cerrahi girişim kararının sorunlu olduğu hastalar KEBT ile saptanan nekrozun %30 olması nedeniyle ince iğne aspirasyonuna gerek duyulmayanlar, %50 steril nekrozları olduğu saptanan ve koruyucu yaklaşılırken önlemlerin açık yetersizliği görülenler, cerrahi akut karın ya

da sepsis gelişenler, en az 72 saat yoğun bakım desteğine rağmen klinik durumları ısrarla bozulanlarla bir ya da daha fazla organ ya da sistem yetersizliği gösterenlerdir (25, 26). Ağır akut pankreatitte kanıta dayalı tıp uygulaması taraflarının, tedavi avantajı konusunda herhangi bir A sınıfı kanıt bulunmadığını belirtmek zorunda kaldıkları (28) hastalar bu ara tablolardakilerdir. Enfekte nekrozun zamanında tanınmaması yüzünden geciktirilen cerrahi girişimin başarısızlığının altı çizilmiştir. Ayrıca en az bir seride, ister erken ister geç cerrahi uygulansın ölümlerin tümünün 70 yaşın üzerinde ve ideal yoğun bakım önlemlerinin başarısızlığı yüzünden cerrahi kararı verilenlerde olduğu gösterilmiştir (29). Belki de bu hastalardaki başarısız sonuçlardan pankreas kanal bütünlüğünün bozulmasına bağlı kaçaklar sorumludur; çünkü bu tür hastalarda nekroz gelişme olasılığının ve hastane kalış uzamasının, kanal kaçağı olmayanlara göre ortalama üç kat arttığı gösterilmiştir (30). Ne olursa olsun, bugün için net tedavi stratejisi çizilemeyen ve ağır akut pankreatiti tablosunun genel tedavi başarısını bulunduğu seviyeden yukarıya çekecek hastalar bu guruptakilerdir. Bu hastalarda esnek bir yaklaşım göstermek (31) gereklidir ve herhalde bu esneklik daha çok nekrozektomi ve/veya eksplorasyon-lavaj kararını zamanında (ağır organ yetmezlikleri gelişmeden) vermeye odaklanmalıdır.

### Cerrahi Girişim Tercihi

Ağır akut pankreatitli hastalarda nekrozektomi için üç temel yol bulunmakta birlikte, tümünde geçerli ortak özellikler vardır. Öncelikle, pankreas hasarına katkıda bulunmamak için keskin diseksiyondan kaçınmalı, nisbeten kolaylıkla ayrılan ölü dokular toplanmalıdır. Hastalığın başlangıç evrelerinde nekrotik dokular oldukça sert olup, çevre dokudan ayırım çok belirgin olmayabilir. Zamanla (en ideali 3-4) hafta içinde) kıvamlı ve sınırları netleşmiş bir nekroz gelişir. İkinci olarak, her hastada nekrozun istenen kıvama gelmesini beklemek mümkün olmayacağına göre görünürde tam bir nekrozektomi yapılmasına karşın, cerrahi

girişimden sonra da nekroz gelişmeye devam edebileceği, bu nedenle tekrarlanan nekrozektomilere gerek duyulabileceği daha en başından hesaplanmalıdır. Üçüncü olarak da, pankreas nekrozu kadar, belki ondan da önemlisi her iki parakolik olukta ve retroperitoneal yumuşak dokuda gelişen nekrozun mortaliteye katkısıdır ki bu, kalın barsağın geniş olarak mobilizasyonunu ve retroperitoneal geniş debridman ve drenaj/lavajı gerekli kılar. Cerrahi seçenekler sonradan karın kapatılarak nekrozektomi lojuna çok sayıda yumuşak dren konulup, nekrozektomiden arta kalan enfekte debrisin sürekli yıkamalarla alınması ve debridman/nekrozektomi sonrası (yıkamalı ya da değil) karnın paketlenmesidir (32). Farklı hastaların değişik gereksinmelerine karşılık her üç yöntemin de kullanımda yeri olduğu kabul edilmelidir. Ne var ki, tümüyle pratik nedenlerle son seçeneğin (yani açık paketlenmenin) ek avantajı olduğu düşünülebilir. Bu avantaj özellikle fizyopatoloji temelinde değildir. Nekrozektomi gereği duyulan hastaların tedavi süreci içerisinde renkrezektomi sayısı genellikle ortalama 3 dolayında bildirilmekte (33), bu sayı daha yukarıya da çıkabilmektedir (3). Bu durumun ağır akut pankreatit konusunda deneyime sahip cerrahlar tarafından iyi bilinmesine karşılık, deyim yerindeyse yoğun bakım biriminde tam anlamıyla dağılmış olarak yatan enfekte nekrozlu hastalara renkrezektomi yapılmasının, özellikle sorumluluk yüklendiğini düşünmeyen cerrahlarca her fırsat kullanılarak ertelenmekte, geciktirilmekte oluşu bir gerçektir. Kuramsal ifadeler ne olursa olsun, bu ağır ve dinamik hastalık sürecinde bu tür yaklaşım mortaliteyi arttırmakta, hastanın en yüksek çıkarlarına hizmet etmemektedir. Bu bakımdan açık paketlemeli yaklaşımın, isteksiz cerrahi girişime zorlamakta ek bir katkısı olduğu düşünülebilir.

Tekrarlamalı nekrozektomide tek sorunun cerrahın isteksizliği değildir. Önemli sorunlardan biri de hangi nekrozektominin o hastadaki sonuncu girişim olması gerektiğini kestirmektir. Kestirmeci bir yaklaşım sergileyerek, hastada herhangi bir nekrozun saptanamadığı eksplorasyondan

sonra karnın kapatılması savunulabilir ancak, özellikle kritik bir dengede bulunan hastada olmayan ya da önemsiz bir nekrotik doku parçası için kaçınılabilecek bir yeni girişim kararı almak ciddi bir sorumluluktur. Bu noktada alışlagelmış nekroz saptama/değerlendirme ölçütleri yetersizdir.

### Nekrozun Seyrinin Kestirimi

Bir çok çalışmacı pankreatitin klinik seyrini kestirmek bakımından kullanılabilir tek ölçütün, hastalığın ilk 24 saatinde yükselen IL-6 (İnterlökin-6) düzeyleri olduğunu, bu ölçütün Ranson ya da APACHE 2 ölçütlerinden daha doğru kestirimci olduğunu düşünmektedir (35). Öte yandan, deneysel veri IL-1 reseptörleri aktivasyonunun pankreatit gelişmesi için zorunlu olmadığı, ancak pankreas hasarının belirginleşmesi için gerekli olduğunu düşündürmektedir (36). Aslına bakılırsa, akut pankreatit tablosunda yer bulan doku belirleyicilerinin büyük çoğunluğu da bu iki interlökinden biri tarafından tetiklenmektedir (37). Devam eden arayışlar bir yana (38), bu çevrede deneysel ya da klinik kullanımı olmuş belirleyiciler (sitokin temelli ya da değil) nötroofil elastaz, CRP, Tripsinojen aktivasyon peptidi

(TAP), Pankretitle birlikte olan protein (PAP), TNF, ribonükleaz,  $\alpha$ -2 makroglobulin, fosfolipaz A, methemalbumin şeklinde sıralanabilir. Bunlar arasında özellikle PAP, ancak pankreas hasarı olduktan sonra üretilmekte, başlangıçta bir yükselmeden sonra zaman içinde düzeyinin düşmesi pankreatitin düzelmekte olduğunu göstermektedir. Ne yazık ki bu test rutine henüz girememiştir. Diğer testlerin çoğu akut pankreatitte ek ölçütlerle birlikte kullanılmayı gerektirir ve kendi başlarına nonspesifiklerdir. Methemalbuminin, sadece mortalite belirleyicisi olarak kullanılması halinde duyarlılığının %90'dan fazla olduğu gösterilmiş, mortalite kestirim gücünün Ranson ölçütlerinden fazla olduğu belirtilmiştir. Daha yakın zamanlarda monosit işlevlerini yansıtan göstergelerle ilgi çekici sonuçlar bildirilmiş (39,40), ancak ağır akut pankreatitte nekrozektomi sonrasında ek cerrahi gereğini yansıtamadığı görülmüştür. Gerek pankreas nekrozunun tek bir işlemle tanınması, gerekse tekrarlanan nekrozektomilere gereksinim ve/ya da nekrozektomi gereksiniminin sona erdiği hastaların ayrımında nekroz spesifik belirleyicilerle daha çok sayıda klinik kestirim çalışmasına şiddetle gerek vardır.

### KAYNAKLAR

1. Menteş A, Yetkin E, Özgediz G, Akut pankreatitte cerrahi tedavini yeri, *T Gastroenterol Derg* 1980 ; 1 : 735-41.
2. Bradley EL, A clinically based classification system for acute pancreatitis *Arch Surg*, 1993 ; 128 : 586-90.
3. Imrie CW, Acute pancreatitis stratifying severity-how, and does it make a difference?, *Controversies and Clinical Challenges in pancreatic Disease, AGA Postgraduate Course, New Orleans, 1998.*
4. Schmidt J, Lewandrowski K, A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy, *Ann Surg*. 1992 ; 215 : 44-56.
5. Schmidt J, Lewandrowski K, Fernandez-Castillo C et al, Histopathologic correlates of serum amylase activity in acute experimental pancreatitis, *Dig Dis Sci*, 1992 ; 37 : 1426-33.
6. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R et al., Acute necrotizing pancreatitis in the Opossum: Earliest morphological changes involve acinar cells, *Gastroenterology*, 1992 ; 103 : 205-1.
7. Lechi A, Montesi G, Solbiati M et al, Serum pancreatic enzyme alterations in acute viral hepatitis, *Hepatogastroenterology*, 1983 ; 30 : 233-5.
8. Wilson JS, Korsten MA, Lieber CS, Protein deficiency alters rat pancreatic lipid composition, *J Nutr*, 1986 ; 116 : 2055-8.
9. Ohnishi H, Kosuzume H, Ashida Y, Effects of urinary trypsin inhibitor on pancreatic enzymes and experimental acute pancreatitis *Dig Dis Sci*, 1984 ; 29 : 26-32.
10. Wilson JS, Korsten MA, Lieber CSS, New technique for the isolation of functional rat pancreatic mitochondria and its application to models of pancreatic injury, *J Lab Clin Med*. 1986 ; 107 : 51-8.
11. Hirano T, Manabe T, Fragility of subcellular organelles induced by pancreatic duct obstruction in rabbits, *Nippon Geka Hokan*, 1992 ; 61 : 334-49 (Medline Abstract).
12. Ranson JHC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis, *Surg Gynec Obstet*, 1974 ; 139 : 138.



13. Ranson JHC, Etiologicall and prognostic factors in human acute pancreatitis: A review, *Am J Gastroenterol*, 1982 ; 9 : 633-8.
14. Gloor B. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2001 ; 88 : 975-9.
15. Balthazar EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*. 1990 ; 174 : 331-6.
16. Simcchuk EJ, Traveso LW- Nukui Y, Kozarek RA- Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*. 2002 ; 179 : 352-5.
17. Elmas N, The role of diagnostic radiology in pancreatitis. *Eur Radiol*, 2001 ; 38 120-32.
18. Munoz-Bongrand N, Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: A prospective study in 102 patients, *J Am Col Sur*, 2001 ; 193 : 146-52.
19. Takacs T. Leukocyte scintigraphy in the diagnosis of acute pancreatitis. *Orv Hetil*, 1999 ; 28 483-8.
20. Lankisch PG, Struckmann K, Lehnick D, Pre-sene and extent of extrapancreatic fluid collections are predictors of severe acute pancreatitis, *Int J Pancreatol*, 1999 ; 26 : 131-6.
21. Ertekin C, Kemertaş K, Günay K, Güloğlu R. Akut Pankreatit, *Ulusal Travma Derg*, 1995 ; 1 : 14-21.
22. Parodi HC, Value of laboratory tests and echograpy in the diagnosis of bilary disease in the inital phase of acute pancreatitis, *Acta Gastroenterol Latinoam*, 1990 ; 20 : 137-44.
23. Kalfarentos FE, Treatment of patients with severe acute necrotizing pancreatitis based on prospective evaluation, *Hepatogastroenterol*. 1999 ; 46 : 3249-56.
24. Bradley EL III, Surgical treatment of acute pancreatitis: Indications and goals *AGA Postgraduate Course*, New Orleans. 1998.
25. Runkel NS- Rodriguez LF, Moody FG, Mechanisms of sepsis in acute pancreatitis in opossums. *Am J Surg*, 1995 ; 169 : 227-32.
26. Schoenberg MH, Rau B, Beger HG, New approaches in surgical management of severe acute pancreatitis *Digestino*, 1999 ; 60 Suppl 1: 22-6.
27. Nordback I, Sand J, Saaaristo R, Paaajannen H, Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis -A single center randomized study, *J Gastrenterol Surg*, 2001 ; 5 : 113-20.
28. Gloor B, Pancreatic in severe pancreatitis: The role of fungus and multiresistant organisms, *Arch Surg*, 2000 ; 136 : 592-6.
29. Burcler MW, Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection, *Ann Surg*, 2000 ; 232 : 627-9.
30. McFadden DW, Reber Ha, Indications for surgery in severe acute pancreatitis, *Int J Pancreatol*, 1994 ; 15 : 83-90.
31. Beger HG- Uhl W, Berger D, Surgical therapy of acute pancreatitis, *Helv. Chir Acta*, 1992 ; 59 : 47-60.
32. Becher P, Reber HA, Surgical approach in patients with cute pancreatitis, *Gastroenterol Clin North Am*, 1999 ; 28 : 6661-71.
33. Wyncol DL, The management of severe acute necrotizing pancreatitis: An evidence based review of the literature, *Intensive Care Med*. 1999 ; 25 : 146-56.
34. Mor E, Delayed operation for acute pancreatitis, *Isr J Med Sci*. 1992 ; 28 : 779-82 (Medline Abstract).
35. Lau St, Simchuk EJ Kozarek RA, Traverso LW, A pancreatic ductal leak should be sought to direct treatment in patients with acute pancreatitis, *Am J Surg*. 2001 ; 181 : 411-5.
36. Kasperk R, Riesener KP, Schumpelick V, Surgical thrapy of severe acute pancreatitis: A flexible approach gives excellent results. *Hepatogastroenterology*. 1999 ; 46 : 467-71.
37. Banks PA, Controversies in the management of infected necrosis, *AGA Postgraduate Course*, New Orleans, 1998.
38. Rasslan S, Severe acute pancreatitis laparotomies and planned reoperation, *Rev Paul Med*, 1990 ; 108 : 169-73 (Medline Abstract)
39. Şakrak Ö, Bedirli A, Keçeli M, İnce Ö, Nekrotizan pankreatitli hastalarda nekrozektomi sonuçlarımız. *Ulusal Cer Derg*. 2000 ; 16 :162-9.
40. Norman JG, Cytokine mediators of acute pancreatitis: Potential new targets for pharmacologic therap, *AGA Postgraduate Course*, New Orleans, 1998.
41. Norman JG, Active Interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis, *Ann Surg*. 1996 ; 223 : 163-9.
42. Kazmierczak, Biochemical indicators of acute pancreatitis, *Clinical Pathology of Pancreatic Disorders* (John A. Lott-Editor), Humana Press, New Jersey, 1997 ; 75-124.
43. Rau B, et al. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis, *Crit Care Med*, 2001 ; 29 : 1556-62.
44. Richter A. HLA-DR expression in acute pancreatitis, *Eur J Surg*. 1999 ; 165 : 947-51.
45. Gotzinger P, Severe acute pancreatitis acuses alteratinos in HLR-DA and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment. *Eur J Surg*. 2000; 166 : 628-32.