

## Akut pankreatitte tedavi

### Treatment in acute pancreatitis

Selçuk DIŞIBEYAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Toplumdaki insidansı 100.000'de 5-20 olan akut pankreatitin en sık nedeni %80'inde alkol ve safra taşı migrasyonudur. Olguların büyük çoğunluğu hafif formda olup, sadece kısa süreli hospitalizasyonla düzelebilirken, az bir kısmı ciddi mortaliteye de neden olabilen şiddetli formda görülür. Şiddetli formlarda tedavi mutlak yoğun bakım koşullarında yapılmalı ve hasta çok yakından izlenmelidir. Bu nedenle bu amaçla geliştirilmiş indeksler kullanılarak şiddetli formun önceden tanınması çok önemlidir. Tedavi medikal ve girişimsel (endoskopik/cerrahi) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Sıvı replasmanı, ağrı kontrolü, tromboz profilaksisi, antibiyotik profilaksisi, enteral beslenme, O<sub>2</sub> tedavisi medikal tedavide önemliyken, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ile biliyer pankreatitte taş ekstraksiyonu, pankreas divisumda stent yerleştirilmesi, sfinkter oddi disfonksiyonunda sfinkterotomi ve ayrıca endoskopik/cerrahi nekroz debridmanı, pseudokist drenajı uygulanabilecek girişimsel yöntemlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut, pankreatit, tedavi

### ARKA PLAN

Akut pankreatit (AP), çeşitli uyarıların etkisiyle pankreas asinilerinden salınan aktive olmuş proteolitik enzimlerin pankreasın kendi kendisini sindirmesine neden olduğu akut inflamatuvar bir durumdur. Reaksiyon bir kez başladığında sadece pankreasla sınırlı kalmaz ve peripankreatik dokuları hatıta daha uzak organları bile etkileyebilir.

Etiyolojide birçok neden bulunur ancak en sık neden olguların %80'den fazlasında safra taşı migrasyonu ve alkol tüketimidir (1) (Tablo 1). Pankreatik kanallar içerisinde basınç artışı injuriyi başlatan neden olarak ileri sürülmüştür (2). Tek bir atak şeklinde görülebileceği gibi tekrarlayıcı da olabilir. Sadece kısa süreli hastanede yatırılarak tedavi edilebilen hafif formda veya yoğun bakımda izlenmeyi gerektirecek çoklu organ yetmezliğinin ortaya çıktığı şiddetli formda ortaya çıkabilir.

Görülme sıklığı risk faktörlerinin görülme sıklığı ile ilişkili olarak toplumdan topluma değişmekte olup, ortalama yılda 100.000'de 5-20 kişidir ve giderek artmaktadır (3). Bunların %10-20'si şiddetli akut pankreatit (ŞAP) geçirir ve ŞAP geçirilenlerin de yaklaşık %30'u "Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu" (ÇOYS) nedeniyle ölür. Hafif AP'de ise ölüm %1'in altındadır (4-7).

\*Bu yazı 28 Haziran 2010 tarihinde Nahçıvan Uluslararası Akademik Tıp Toplantısında sunum olarak yer almıştır.

The prevalence of acute pancreatitis in population is estimated as 100.000/5-20 and alcohol and bile stone migration are considered as causes in 80% of cases. Disease has a mild course in most cases and patients recover with a short term hospitalization. In minority of patients, disease has a severe course that may cause death eventually. Patients in last form should be treated in ICU and be monitored very closely. Therefore estimating the severity of the disease early in the course, using several severity indexes which is developed for this purpose is very important. The treatment includes medical and interventional (surgical / endoscopic) modalities. Fluid replacement, pain control, antibiotic prophylaxis, enteral feeding, thrombosis prophylaxis and O<sub>2</sub> support are considered as essentials of medical treatment. Invasive methods are consist of biliary stone extraction, stenting in pancreas divisium, sphincterotomy in Sphincter of Oddi Dysfunction via endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic or surgical debridman in pancreatic necrosis and pseudocyst drainage.

**Key words:** Acute, pancreatitis, treatment

Tablo 1.

#### SIK NEDENLER

Safra taşları (mikrolitiazis de dahil)
Alkol (akut ve kronik alkolizm)
Hipertrigliseridemi
ERCP (özellikle biliyer manometri sonrası)
Künt karın travması
Postoperatif (sıklıkla batin operasyonları)
İlaçlar (azatioprin, 6-merkaptopurin, sülfonamidler, östrojenler, valproik asit, tetrasiklin, anti HIV ilaçlar )
Oddi sfinkter disfonksiyonu

#### NADİR NEDENLER

Vaskülitler
Otoimmun hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, idiyopatik trompositopenik purpura)
Hiperkalsemi
Periampuller divertikül
Anatomik bozukluklar (pankreas divisum)
Pankreas kanseri
Kistik fibrozis
Böbrek yetmezliği
Pankreatik infeksiyonlar
İyatrojenik (travma, enteroskopi)
İlaçlar (nadiren bildirilenler)

**İletişim:** Selçuk DIŞIBEYAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,

Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: + 90 306 16 40 • E-mail: selcukdisibeyaz@yahoo.com

**Tablo 2.** Akut pankreatitte tanı ve hastalık prognozunu belirlemede yararlı serum belirteçleri

Belirteç	Başlangıçtan sonraki süre (saat)	Amaç	Klinik Önemi
ALT	12-24	Tanı ve Etyoloji	≥3 kat artış biliyer etyoloji için %95 PPV
Amilaz	2-12	Tanı	En az >2 artış, zaman geçtikçe sensitivitesi ve serum düzeyi düşer, tükürük bezi hastalıkları ve bağırsak perforasyonu dışlanmalıdır
Lipaz	4-8	Tanı	≥3 kat artış tanısal, alkolik pankreatitte daha sensitif, amilaz'a göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek.
CRP	24-48	Hastalık şiddeti prediktörü	Geç belirteç, yüksek düzeyleri pankreas nekrozu ile birlikte.
Interlökin-6	18-48	Hastalık şiddeti prediktörü	Hastalık şiddetinin erken dönem prediktörleri.
Interlökin-8	12-24		
Fosfolipaz A2	24	Hastalık şiddeti prediktörü	Pankreatik nekroz gelişimi ve pulmoner yetmezlikle birlikte.
Prokalsitonin	24-36	Hastalık şiddeti prediktörü	Yüksek düzeyleri infekte nekrozla birlikte.
Tripsinojen aktivasyon peptid (TAP)	Birkaç saat içinde	Tanı/Hastalık şiddeti prediktörü	Erken tanı / şiddetin erken dönem prediktörü.

Inflamatuvar değişiklikler asiner hücrelerde başlar. Akut pankreatitdeki kritik olay, tripsinojenin pankreas içinde aktive olmasıdır. Oluşan tripsin, kompleman sistemini ve kallikrein-kinin kaskadıyla birlikte koagülasyon ve fibrinolizisi de aktive eder. Olaya karışan inflamatuvar sitokinlerin; oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) sistemik manifestasyonları ve komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sitokinler lokal veya sistemik olarak adhezyon moleküllerinin artışına neden olurlar ki bunlar daha sonra lökosit migrasyonu, kompleman aktivasyonu ve fosfolipaz A2, NO ve oksijen radikallerinin üretimi yoluyla inflamatuvar kaskadları tetiklerler. Tüm bu olaylar AP'deki SIRS'in karakteristik özelliklerini ortaya çıkarır (8, 9).

### AKUT PANKREATİTDE TEDAVİ

Prognoz ve tedavi planı için öncelikle hastalığın şiddetinin (hafif form ya da şiddetli form) belirlenmesi esastır. Şiddetli form çok daha mortal seyrederek ve yoğun bakımda tedavisi gerekir. Bu nedenle bu ayrımın erkenden yapılması önemlidir. Şimdiye kadar hastalığın şiddetini belirleyecek tek bir serum belirteci bulunamamış olmakla birlikte çeşitli serum belirteçleri bu amaçla kullanılmıştır (Tablo 2). (Örn. semptomların başlamasından 48 saat sonra ölçülen yüksek serum CRP değerinin (üst sınırı 15mg/dL) %80 sensitivite ve spesivite ile nekrozun şiddetini belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir.) Hastalığın şiddetini belirlemek için tek bir belirteç yerine birden fazla parametrenin kullanıldığı çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ranson, Glaskow/Imrie ve APACHE-II bunlardan en sık kullanılanlardır.

Ranson skorlama sistemi prediktivitesi düşük de olsa uygulamada en çok kullanılanıdır (Tablo 3). 11 kriterinden 5'inin ilk başvuruda kolayca elde edilebilir olması bunun en önemli nedenidir. Her bir kriter için 1 puan olmak üzere değerlendirilir. >3 puan ciddi sistemik komplikasyonların gelişeceğini işaret eder. ( 0-8 puan sırasıyla %2-100 mortaliteye denk gelir) Yakın zamanda APACHE-II skoru, APACHE-O olarak modifi-

ye edilmiş ve vücut kitle indeksi (VKI) 25-30 olanlar için 1 puan, > 30 için 2 puan total APACHE skoruna eklenmiştir.

Pankreatik nekroz varlığında mortalite %1'den %10-23'e yükseldiğinden pankreatik nekrozun erkenden tanınması çok önemlidir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (CT) pankreatik nekrozun tanınmasında "altın standart"dır. Pankreas ve abdomendeki bulgulara göre nekrozun yaygınlığı da dikkate alınarak geliştirilen CT-endeksi (Balthazar indeksi) akut pankreatitin şiddetini belirlemede diğer tüm skorlama sistemlerine göre daha üstün bulunmuştur (Tablo 4). CT şiddet Endeksi >5 olanların ≤5 olanlara göre 8 kat daha fazla mortaliteye, 17 kat daha uzun hastanede yatış süresine ve 10 kat daha fazla nekrozektomi gereksinimine sahip olduğu gösterilmiştir (10).

Çeşitli skorlama sistemlerini standardize etmek amacıyla ATLANTA sınıflandırması da geliştirilmiştir (11).

### Komplikasyonlar

Ölümlerin %2-10'u akut pankreatitin komplikasyonları sonucunda meydana gelir (12). Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar hemen daima şiddetli akut pankreatitte oluşur (13).

**Tablo 3.** Ranson skorlama sistemi

Parametre	Değeri
<b>Başvuru veya Tanı Sırasında</b>	
Yaş	>55
WBC	>16,000/mm <sup>3</sup>
Kan Şekeri	>200 mg/dl
Serum LDH	>350 U/L
Serum AST	>250 U/L
<b>İlk 48 saatde</b>	
Htc	>%10 düşüş
BUN	>5mg/dl artış
Baz açığı	>4mEq/ L
Sıvı açığı	>6.000ml
Ca	<8mg/ dl
pO <sub>2</sub>	<60mmHg

**Tablo 4.** Akut pankreatitte CT-şiddet indeksi (Balthazar indeksi)

Grade	CT bulgusu	Puan	Nekroz		
			Yüzde	EK Puan	Şiddet Endeksi
A	Normal pankreas	0	0	0	0
B	Pankreasda genişleme	1	0	0	1
C	Pankreatik inflamasyon ve/veya peripankreatik yağ nekrozu	2	<30	2	4
D	Tek peripankreatik sıvı koleksiyonu	3	30-50	4	7
E	İki veya daha fazla sıvı koleksiyonu ve/veya retroperitonda hava	4	>50	6	10

Bu komplikasyonlar görüldükleri döneme göre erken (2-3 gün), orta (2-5 hafta) ve geç (aylar-yıllar) olarak sınıflandırılırlar (Tablo 5). Şiddetli akut pankreatitin erken fazını aseptik bir inflamatuvar reaksiyon olan SIRS oluşturur ki bu çoklu organ yetmezliği ve ölüme götürür. ÇOYS, respiratuvar, sirkulatoruvar, renal, pıhtılaşma ve merkezi sinir sistemi gibi en az 2 sistemi etkileyen, ilerleyici ancak potansiyel olarak geri döndürülebilir organ yetmezliği sendromudur (14).

### Medikal Tedavi

Olguların çoğu hafif pankreatit olduğundan bozulmuş hemodinamik dengenin düzeltilmesi, yeterli beslenme desteğinin verilmesi, ağrının kontrolü ve komplikasyonların yakından izlenmesi tedavinin ana unsurlarıdır.

Hafif pankreatitte sıvı kaybı önemli düzeylerde olabileğinden ilk saatlerinden itibaren kristaloid sıvıların (kolloid sıvılara tercih edilir), santral venöz basınç, idrar çıkışı ve hematokrit değerlerine göre 300-500 ml/saat hızında (5-10 L/gün) verilmesi pankreas ve diğer organlarda mikrosirkülasyonun sağlanması açısından çok önemlidir (15). Üçüncü boşluklara

sıvı geçişinin bir belirteci olarak hemokonsantrasyon gelişmesi veya 24 saatlik sıvı replasmanına rağmen hematokrit düzeyinin düzelmemesi veya düşmeye devam etmesi büyük olasılıkla pankreatik nekroz geliştiğini gösterir.

Her ne kadar pankreası dinlendirdiği düşünülse de erken dönemde total parenteral nutrisyon (TPN) başlanması birçok komplikasyona yol açabileğinden önerilmez (16). Total enteral nutrisyon (TEN), TPN'ye eşdeğerdir ve bugün için kabul edilen yöntemdir (17). Nazogastrik yerine nazojejunal yöntemin kullanılması infeksiyon riskini ve buna bağlı morbiditeyi azaltması nedeniyle önerilir (18-20).

Akut pankreatite eşlik eden şiddetli ağrının kontrolü için NSAİ ilaçlar ve morfin analogları kullanılabilir (15). Morfin analoglarının Oddi sfinkterinin basıncını arttırdığı yönündeki endişelerin yersiz olduğu gösterilmiş olup, bu amaçla kullanımları güvenlidir (21). Teknik olarak güç olmasına rağmen torasik epidural analjezinin ağrı kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (22). Bu uygulama sedasyon alan hastalarda kontrendikedir.

**Tablo 5.** Akut pankreatitin komplikasyonları

#### Erken Sistemik Komplikasyonlar (2-3 gün)

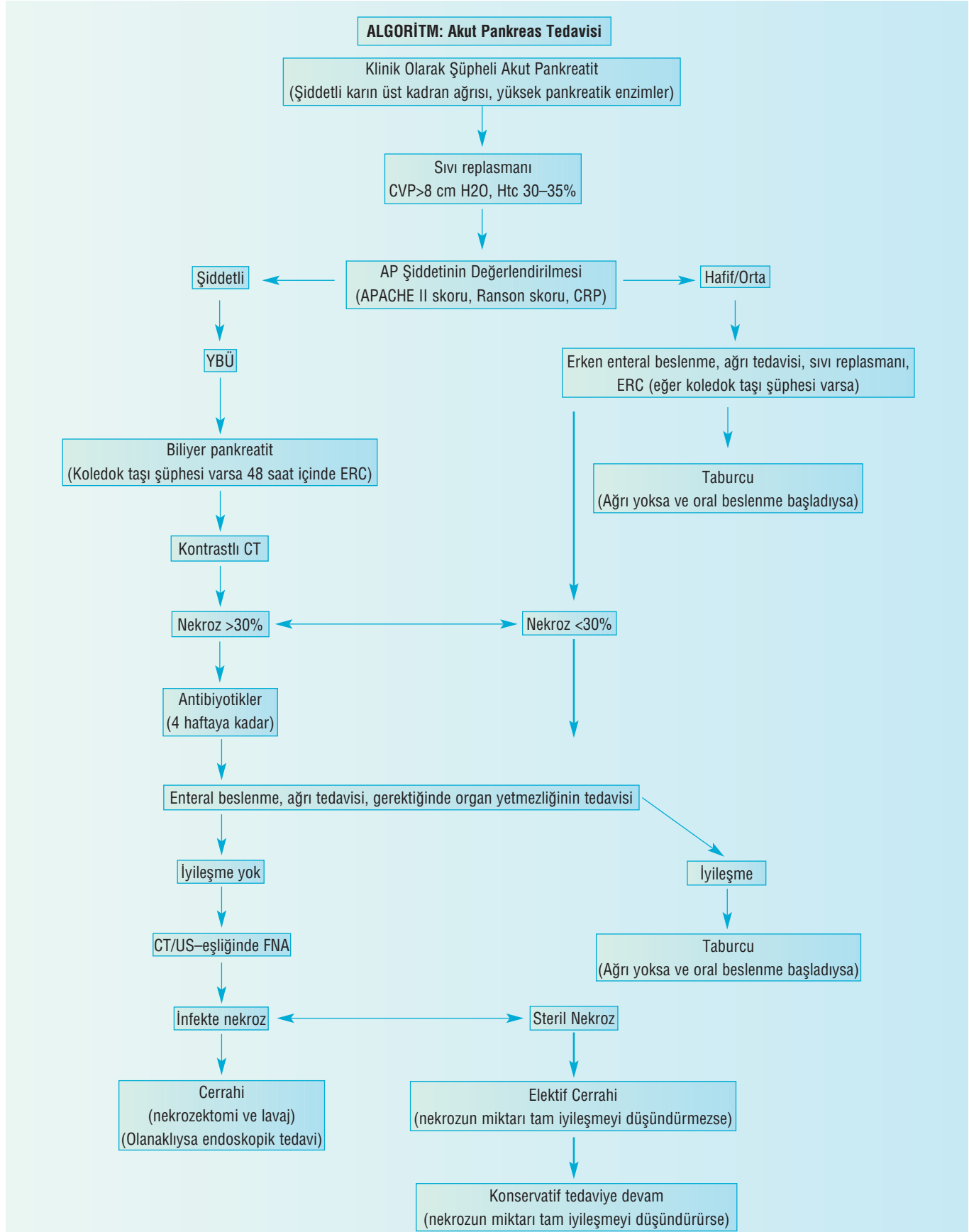
- Çoklu organ yetmezliği sendromu
- Pulmoner: solunum yetmezliği, takipne, arteriyel hipoksi ve erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS)
- Kardiyovasküler: EKG değişiklikleri, kardiyak, periferik vasküler yetmezlik, hipotansiyon ve şok
- Renal: oliguri ve anuri
- Metabolik: Koagülasyon bozuklukları, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), hiperglisemi, diabetik ketoasidoz ve koma, ve hipokalsemi
- Purtscher retinopatisi

#### Orta Dönem Komplikasyonlar (2-5 hafta)

- Lokal ve retroperitoneal infeksiyonlar
- Pseudokist, infekte pankreatik nekroz ve pankreatik abse
- Gastrointestinal sinus traktları, fistüller, kolonik obstrüksiyon (darlıklara sekonder)
- Biliyer striktürler (sarılığa yol açar), biliyer fistüller
- Splenomegali, splenik infarklar, hemoraji, subkapsüler ve parenkimal sıvı koleksiyonu, intrasplenik pseudokist
- Diğer solid organ tutulumları; örn. karaciğer ve böbrekler
- Pankreatik ensefalopati

#### Geç Dönem Komplikasyonlar (aylar-yıllar)

- Vasküler ve hemorajik komplikasyonlar: Splenik ven trombozu, intra-abdominal hemoraji, abdominal pseudoanevrizmalar
- Pankreatik ascit
- Wernicke ensefalopatisi



Şekil 1. Akut pankreatit tedavisi

AP: Akut pankreatit, CRP: C-reaktif protein, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CT: Bilgisayarlı tomografi, US: Ultrasonografi, FNA: İnce iğne aspirasyonu

Şiddetli akut pankreatitte tüm hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboz profilaksisi verilmelidir. Stress ülseri profilaksisi için tedavi verilmesi halen tartışmalıdır.

Probiyotik profilaksisi ile ilgili bir randomize kontrollü çalışmada şiddetli akut pankreatitte verildiğinde infeksiyöz komplikasyonları önlemediği hatta artmış mortaliteyle birlikte olduğu bildirilmiştir.

Antibiyotik profilaksisinin, steril nekrozda verildiğinde infeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı konusu tartışmalı da olsa önerilmektedir. En yaygın görülen mikroorganizmalar E. Koli, Pseudomonas, Klebsiella ve Stafilokoklardır. Tedavide imipenem, florokinolonlar ve sefalosporinler gibi pankreatik dokuya penetrasyonu iyi olan antibiyotiklerin kullanılması önerilir ve tedavi süresi en az 2 hafta olmalıdır (23-27).

O<sub>2</sub> saturasyonu > %95 olacak şekilde nazal kanül veya maskeyle sürekli oksijen desteği verilmelidir. Pulmoner komplikasyonların tedavisi sırasında mekanik ventilasyon veya renal komplikasyonlar için hemodiyaliz gereksinimi otaya çıkabilir (28, 29).

Ratlar üzerinde oluşturulan akut pankreatit modellerindeki deneysel çalışmalarda moleküler düzeyde etkili olabileceği düşünülen birçok ajan pankreatit tedavisi için denenmiştir (antiproteazlar, anti TNF- $\alpha$ , anti IL-1, Anti VCAM-1, 5-fluorourasil, Ca antagonistleri, PPR- $\gamma$  antagonisti rosiglitazone ve resveratrol). Bunların akut pankreatitteki inflamatuvar yanıtın şiddetini azalttığı, biyokimyasal, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmelerle gösterilmişse de bu ajanların klinikte akut pankreatitin tedavisinde kullanılabilirliği için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

### Endoskopik ve Cerrahi Tedavi

Şiddetli pankreatit; Atlanta sınıflandırmasında lokal ve siste-

mik komplikasyonları olan pankreatit olarak tanımlanmıştır. İnfekte pankreatik nekrozun tedavisinde cerrahi debridman veya nekrozektomi altın standarttır ve mortaliteyi azaltır (30, 31) Semptomların başlangıcından itibaren 3.-4. haftada cerrahi planlanmalıdır. Steril nekrozda ise erken cerrahi tedavinin mortalitesi %65 olup, bugün için terkedilmiştir. Bu amaçla perkütanöz ve endoskopik drenaj yöntemleri de tanımlanmıştır. Endoskopik yöntemlerin tedavide öncelikli olduğu durumlar ise, biliyer pankreatitte endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile taş ekstraksiyonu, sfinkter oddi disfonksiyonuna (SOD)'a bağlı AP'de endoskopik sfinkterotomi (EST) ve pankreas divisumda EST ve/veya stentlemedir (32). Ayrıca pankreatik pseudokist drenajı, pankreatik kanal yırtılmasına bağlı pankreas fistülü ve pankreas kanalı darlıkları gibi gelişebilecek komplikasyonların tedavisinde de endoskopik tedavi yöntemleri önemli yer tutar. Pankreatik pseudokist drenajında eğer kist, duvarı bası yapılarak kabartıyorsa doğrudan endoskopik transmural drenaj etkilidir (33). Duvarda kabarıklık yapmayan kistler için endoskopik ultrasonografi (EUS) rehberliğinde kist drenajı önerilir (34). Majör papillaya profilaktik pankreatik plastik stent yerleştirilmesi SOD olgularında, zor kanülasyonda, ön keside ve majör papillaya balon dilatasyonu uygulanan olguların 2/3'de post -ERCP AP'i önlemede etkili bulunmuştur (35, 36).

Hafif veya şiddetli akut biliyer pankreatitte eğer kolanjit bulguları yoksa erken ERCP yetersizdir (37-42). Kolelitiazisin tedavisi için erken laparoskopik kolesistektomi hafif ve orta şiddette AP olgularında hastaneden taburcu olmadan yapılmalıdır. Şiddetli olgularda ise tam iyileşme beklenmelidir (43).

Akut pankreatitte tedavi yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

### KAYNAKLAR

- Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 717-31.
- Guzman EA, Rudnicki M. Intricacies of host response in acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 509-19.
- Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323-30.
- Van Westerlo DJ, Bruno MJ, van der Poll T. New insights into the pathophysiology and severity assessment of acute pancreatitis. In: Vincent JL (ed.), *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin Springer; 2003; 823-87.
- Marx C. Adrenocortical insufficiency: An early step in the pathogenesis of severe acute pancreatitis and development of necrosis? Do we have a new treatment option? *Crit Care Med* 2006; 34: 1269-70.
- Owyang C. Pancreatitis. In: Goldman L (ed.), *Cecil Medicine*, 23rd ed. Saunders, An Imprint of Elsevier, 2007. Accessed through [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com)
- Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-20.
- Go VLW, DiMaggio EP, Gardner JD et al. *The pancreas: biology, pathology, and disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, Raven Press, 1993.
- Elfar M, Gaber LW, Sabek O, et al. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1325-40, vii.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
- Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Gastroenterol* 2003; 36: 253-60.
- Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: Clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1211-27.
- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 130-5.
- Law NM, Freeman ML. Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 1169-94, ix.
- Mayerle J, Simon P, Lerch MM. Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 855-69, viii.
- Sax HC, Warner BW, Talamini MA, et al. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987; 153: 117-24.

17. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328: 1407.
18. Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001; 29: 1495-501.
19. Tenner S: Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2489-94.
20. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 143-56.
21. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1266-72.
22. Bernhardt A, Kortgen A, Niesel HCh, Goertz A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis—prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 2002; 27: 16-22.
23. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28-31.
24. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 759-67.
25. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
26. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-3.
27. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; (4): CD002941.
28. Finley JW. Respiratory complications of acute pancreatitis. *Am Surg* 1969; 35: 591-8.
29. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: New insights. *Chest* 2003; 124: 2341-51.
30. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-20.
31. Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189: 273-7.
32. Attasaranya S, Abdel Aziz AM, Lehman GA. Endoscopic management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1379-402, viii.
33. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, et al. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635-43.
34. Sriram PV, Kaffes AJ, Rao GV, Reddy DN. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels. *Endoscopy* 2005; 37: 231-5.
35. Somogyi L, Chuttani R, Croffie J, et al. Biliary and pancreatic stents. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 910-9.
36. Singh P, Das A, Isenberg G, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 544-50.
37. Oría A, Cimmino D, Ocampo C, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-7.
38. Fölsch UR, Nitsche R, Lütke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42.
39. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83.
40. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3211-4.
41. 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.
42. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-44.
43. Taylor E, Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. *Am Surg* 2004; 70: 971-5.