

Akut nekrotizan pankreatitli hastalarda cerrahi tedavi sonuçları ve mortaliteye etkili faktörler

Surgical treatment results of acute necrotising pancreatitis and affecting factors on mortality

İbrahim Aliosmanoğlu, Mesut Gül, Fırat Tekeş, Ahmet Türkoğlu, Burak Veli Ülger,
Ömer Uslukaya, Abdullah Oğuz

ÖZET

Amaç: Akut nekrotizan pankreatit, seyri sırasında parankim nekrozu geliştiği için şiddetli akut pankreatit ile özdeşleşmiş, morbidite ve mortalitesi hala yüksek olan bir durumdur. Bu çalışmadaki amacımız akut nekrotizan pankreatit nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri incelemek ve cerrahi tedavi sonuçlarımızı sunmaktır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde 2006-2012 yılları arasında akut nekrotizan pankreatit nedeniyle ameliyat edilen 38 hastanın özellikleri, Ranson ve APACHE II skorları retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 11'i (%28.9) erkek, 27'si (%71.1) kadın ve yaş ortalamaları 55.1±16.0 idi. Yaş, C-reaktif protein, amilaz ve karaciğer enzimleri, pankreatit etiyojisi, ameliyat sonrası görülen komplikasyonlar ile mortalite arasında ilişki saptanamadı ($p>0.05$). Beyaz küre değerleri, nekroz alanının genişliği, başvuru anındaki APACHE II ve Ranson değerlerinin mortalite üzerindeki ilişkisi anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Akut nekrotizan pankreatit tedavisi zor ve mortalite oranları hala yüksek seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızda hastaların beyaz küre değerleri, Ranson değerleri, APACHE II skorlarının ve nekroz genişliğinin mortalite üzerine negatif etkili olduğunu saptadık. Hasta stabilize edilemiyorsa veya cerrahi için gereken endikasyonlar varsa, hasta ameliyat edilebilecek duruma gelir gelmez cerrahi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut nekrotizan pankreatit, cerrahi tedavi, mortalite

GİRİŞ

Akut nekrotizan pankreatit (ANP), seyri sırasında parankim nekrozu geliştiği için şiddetli akut pankreatit ile özdeşleşmiş bir tanımdır.¹ Akut pankreatit; interstisiyel ödemden en şiddetli formu olan pankrea-

ABSTRACT

Objectives: Acute necrotizing pancreatitis is a condition still with high morbidity and mortality which is associated with severe acute pancreatitis because parenchyma necrosis occurs during illness. Our aim in this study is to examine the factors affecting mortality in patients undergoing surgery because of acute necrotizing pancreatitis and present our surgical outcomes.

Materials and methods: The clinical features, Ranson and APACHE II scores of 38 patients operated in clinic (2006-2012) for acute necrotizing pancreatitis were recorded retrospectively.

Results: From the patients included in the study, 11 (28.9%) were male and 27 (71.1%) were female with an age average of 55.1±16.0 years. No relationship was found between age, C-reactive proteins, amylase and liver enzymes, pancreatitis etiology, complications seen after surgery and mortality ($p>0.05$). The effects of white blood cell values, width of necrosis area and the APACHE II and Ranson values upon admission on mortality were significant ($p<0.05$).

Conclusions: Acute necrotizing pancreatitis is a disease difficult to treat with mortality rates remaining high. In our study we determined that the patients' white blood cell counts, Ranson values, APACHE II scores and necrosis width had negative effects on mortality. If the patient cannot be stabilized or there are indications required for the surgery, surgery must be planned as soon as the patient is suitable for operation. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(4): 500-504

Key words: Acute necrotizing pancreatitis, surgical treatment, mortality

tik nekroza kadar uzanabilen, pankreasın non-bakteriyel inflamatuvar bir hastalığıdır. Akut pankreatit ataklarının yaklaşık %20'sinde pankreasta nekroz gelişebilir ve birçok hastada ise (%80) hastalık kendini sınırlar ve birkaç gün içinde geriler.² Hastalığın tanısının konması ile birlikte tedavide uygulanan

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: İbrahim Aliosmanoğlu,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Diyarbakır, Türkiye Email: ialiosman@gmail.com

Received: 01.10.2012, Accepted: 17.11.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

yoğun bakım desteği, geniş spektrumlu antibiyotikler ve cerrahi debridman sayesinde hastaların yaşam süresi arttırılmıştır.³ Son 10 yıl içinde akut nekrotizan pankreatit tedavisinde büyük ve önemli gelişmeler olmuştur. Buna rağmen steril nekrozda ameliyat endikasyonu, cerrahi girişim zamanı, cerrahi yöntem seçimi, hangi hastaların konservatif yöntemle tedavi edilecekleri konularında tartışmalar devam etmektedir.^{4,5}

Enfekte nekrozun tedavisi konusunda ise daha az tartışma olduğu söylenebilir.⁶ Akut nekrotizan pankreatit için bildirilen mortalite oranları %6-45 arasındadır ve bu hastaların %80'nin de ölüm nedeni pankreatik nekrozun bakteriyel enfeksiyonuna bağlı septik komplikasyonlar ve organ yetmezlikleridir.⁷ Bununla beraber hastalığın şiddetli formları daha nadir görülmekte, hastaların büyük çoğunluğu sıvı ve ağrı tedavisi ile minimal organ disfonksiyonuna neden olarak cerrahi girişim veya yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyulmadan iyileşmektedir.⁸

Akut nekrotizan pankreatit'in cerrahi tedavisindeki en önemli amaç, sık karşılaşılan komplikasyonlarının ve çoklu organ yetmezliğinin gelişimini önlemek ve mortaliteyi azaltma çabasıdır. Cerrahi debridmandaki hedef, vital pankreas dokusunu koruyarak nekrotik, enfekte dokular ile biyolojik aktif mediyatörlerin ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıdır.^{9,10} Bu çalışmadaki amacımız akut nekrotizan pankreatit nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri incelemek ve cerrahi tedavi sonuçlarımızı sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2006- Temmuz 2012 tarihleri arasında Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde ANP tanısı konulup cerrahi uygulanan hastalar dahil edildi. Sadece perkütan drenaj yapılanlar ve ameliyat esnasında nekroz saptanmayan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların tümüne uygun sıvı ve elektrolit replasmanı, nazogastrik dekompresyon, antibiyotik tedavisi olarak imipenem (3x1 gr/gün) ve ağrı kontrolleri yapıldı. Hastaların tamamında ameliyat öncesi tanı ve cerrahi endikasyonu, klinik ve laboratuvar bulgularının yanısıra kontrastlı abdominal tomografi ile konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, laboratuvar değerleri, pankreatit etiyojisi, başvuru anındaki Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE-II) skorları, Ranson skorları, nekrozun genişliği, cerrahi tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar, mortalite ve hastanede yatış süreleri hasta dosyaları taranarak kaydedildi.

Cerrahi teknik

Hastaların tümüne orta hat insizyonu yapılarak nekrozektomi uygulandı. Cerrahi alanı bol serum fizyolojikle yıkandıktan sonra 2-4 adet geniş drenler konuldu. Nekrotik pankreas dokusu tam olarak debride edilemeyen ve karın içi basıncı yüksek olan hastalara bogata bag, diğerlerine primer kapama uygulandı. Konulan drenler yoluyla pankreas loju ameliyat sonrası günde ortalama 4-6 lt serum fizyolojik ile yıkandı. Yıkama suyu tamamen berrak hale geldiğinde ve tomografik görüntülemeyle pankreas lojunda nekrotik materyalin olmadığı saptandığında yıkama işlemi sonlandırıldı. Bogata bag uygulanan hastalara ve klinik izlem sırasında intraabdominal sepsisin devam ettiği hastalara relaparatomiler uygulandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS for Windows 11,5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Verilerin dağılımının saptanmasında Kolmogorov - Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arası nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılırken, nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı ve veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesinde regresyon testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. APACHE II ve Ranson skorlarının mortalite gelişimi üzerine etkisi sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve test geçerliliği ile araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 11'i (%28,9) erkek, 27'si (%71,1) kadın ve yaş ortalamaları 55.1 ± 16.0 yıl idi. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri Tablo 1'de verildi. Pankreatitin etiyojisi 32 (%84,2) hastada biliyer, 6 (%15,8) hastada non biliyer sebeplerdi. Başvuru anındaki Ranson ile APACHE II skorlamalarının ortalamaları sırasıyla $2,6 \pm 1,1$ (1-5) ve $14,2 \pm 5,0$ (7-24) idi. Hastaların tümünde ameliyat öncesi tanı kontrastlı abdominal tomografi ile konuldu. Hastaların ameliyata alınana kadar geçen süre ortalama 9,3 gün idi. Ameliyat esnasında saptanan nekrozun genişliği, 15 (%39,5) hastada %30'dan az, 5 (%13,2) hastada %30-%50 arasında, 16 (%42,1) hastada %50'den fazla, 2 (%5,3) hastada ekstrapankreatik tutulum mevcuttu. Hastaların tümüne nekrozektomi uygulandı ve dre-

naj kateteri yerleştirildi. Toplam 21 hasta erken dönemde, 17 hasta 10. günden sonra ameliyata alındı ve mortalite oranları sırasıyla %42.8 (9 hasta), %35.3 (6 hasta) olarak saptandı. Erken dönemde ameliyata alınan hastalarda mortalite oranı daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dokuz hastada ameliyat sonrası komplikasyon görülmezken, 5 hastada safra fistülü, 7 hastada pankreatik fistül, 17 hastada karın içi apse, 5 hastada solunum yetmezliği, 7 hastada çoklu organ yetmezliği olmak üzere 29 hastada toplam 39 komplikasyon görüldü. On iki hastaya relaparatomiler uygulandı. Hastaların 15'inde (%39,5) mortalite gelişti. Yaş, C-reaktif protein (CRP), amilaz ve karaciğer enzimleri, pankreatit etiyojisi, ameliyat sonrası görülen komplikasyonlar ile mortalite arasında ilişki saptanamadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n (%) veya Ort±SS
Yaş	55.1±16.0
Cinsiyet	
Erkek	11 (28.9)
Kadın	27 (71.1)
ANP etyoloji	
Biliyer	32 (84.2)
Non-biliyer	6 (15.8)
Laboratuvar	
Beyaz küre	16.4±5.1
Amilaz	1642±1154
CRP	21.5±10.9
AST	119±105
ALT	148±131
Komplikasyonlar	
Safra fistülü	5 (13.2)
Pankreatik fistül	7 (18.4)
İntraabdominal abse	17 (44.7)
Solunum yetmezliği	5 (13.2)
Çoklu organ yetmezliği	7 (18.4)
Nekroz genişliği	
%30'dan az	15 (39.5)
%30-50 arası	5 (13.2)
%50'den fazla	16 (42.1)
Ekstrapankreatik yayılım	2 (5.3)
Mortalite	15 (39.5)
Hastanede yatış süresi	35.4±37.1

ANP: Akut nekrotizan pankreatit, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanine transaminaz, Ort: Ortalama, SS: standart sapma

Hastalarımızdan beşinde Ranson skoru 4 ve üzerinde idi ve bu hastaların 4'ü mortal seyretti. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama Ranson skorları sırasıyla 3.1±0.8 ve 2.0±0.9 olarak saptandı ($p=0.002$). Ranson skorunun mortalite üzerindeki etkisinin sensitivitesi %26.7, spesifitesi %95.7, PPD %80, NPD %66.7, test geçerliliği %68.4 olarak hesaplandı. Beyaz küre değerleri, nekroz alanının genişliği, başvuru anındaki APACHE II ve Ranson skorları ile mortalite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2). Ortalama hastanede yatış süresi 35,4±37,1 (2-150) gün idi.

Tablo 2. Mortaliteye etkili faktörler

	Yaşayanlar n (%)	Ölenler n (%)	p
Yaş, yıl, Ort±SD	54.4±16.8	56.1±15.2	AD
Cinsiyet			AD
Erkek	8 (34.8)	3 (20)	
Kadın	15 (65.2)	12 (80)	
Etiyoloji			AD
Biliyer	18 (56.2)	14 (43.8)	
Non-biliyer	5 (83.3)	1 (16.7)	
Lökosit	14.4±5.7	17.7±4.3	0.04
CRP, mg/dl	19.8±10.9	24.2±10.6	AD
Amilaz, U/L	1417±969	1988±1353	AD
Ranson değerleri	2.0±0.9	3.1±0.8	0.002
APACHE II	11.2±2.8	18.7±4.2	<0.001
Komplikasyon			AD
Yok	7 (77.8)	2 (22.2)	
Var	16 (55.2)	13 (44.8)	
Nekroz genişliği			<0.001
%30'dan az	14 (93.3)	1 (6.7)	
%30-50 arası	4 (80)	1 (20)	
%50'den fazla	4 (25)	12 (75)	
Ekstrapankreatik yayılım	1 (50)	1 (50)	
Ameliyata alınma süresi			AD
İlk 10 gün içinde	12 (57.2)	9 (42.8)	
10 gün sonrasında	11 (64.7)	6 (35.3)	

CRP: C-reaktif protein, SD: Standart sapma, Ort: Ortalama, AD: Anlamlı değil.

TARTIŞMA

Akut pankreatit, hastalığın hafif bir formu olan interstisyel ödematöz pankreatitten ağır formu olan ANP'e kadar farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen ve prognozu farklılıklar gösteren bir klinik tablodur.¹ Akut pankreatit ataklarının %9-20'sinde pankreasta

nekroz gelişebilir.^{5,6} Son yıllarda özellikle kontrastlı abdominal tomografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile daha erken dönemde tanı konulmasını ve cerrahi tedavide daha seçici davranılması sağlamıştır. Bu durum ve yoğun bakım olanaklarının gelişmesi ANP'e bağlı gelişen mortalite oranlarında belirgin olarak azalma sağlamıştır.^{6,7} Yapılan çalışmalarda biliyer ve non-biliyer nedenli pankreatit olguları eşit sıklıkta saptanırken,¹¹ bizim çalışmamızda vakaların %84.2 si biliyer nedenli pankreatit idi. Alkolik ve biliyer nedenli ANP'ler karşılaştırılan çalışmalarda biliyer nedenli olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.^{9,12} Bizim çalışmamızda ise etiyolojik etken mortalite üzerinde etkili bulunmadı. Son yıllarda ANP'in tedavi yönetimi çok ilgi çekmektedir. Bu araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında ANP'in doğal seyri iki farklı evre olduğu öne sürülmektedir. İlk 14 günü kapsayan birinci dönemde, hastada nekrotik dokudan salınan inflamatuvar mediyatörlerin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt hali bulunur. Bu evrede enfeksiyon olmadan da organ yetmezliği ve ölüm görülebilir. İkinci evre ise 15. günden sonra başlar. Bu evre enfekte nekroz gelişmesi ve buna bağlı olarak gelişen septik sorunlarla karakterizedir.¹³⁻¹⁵

Nekrozlu hastaların %40-70'inde enfekte nekroz meydana gelebilir. Bu durum mortalite riskini artırır.^{4,16} ANP de nekrozun genişliği ve enfekte olup olmadığının saptanması hastanın tedavisinin planlanmasında çok önemlidir. Enfeksiyon varlığında cerrahi tedavinin hemen uygulanması önerilirken, steril nekroz varlığında non-operatif tedavi gündemdedir.⁶ Biz hastalarımızda; yoğun konservatif tedaviye rağmen çoklu organ yetmezliği bulguları şiddetlenen, sepsis bulguları saptanan, genel durum bozukluğunu açıklayıcı bir neden bulunmayan, APACHE II skoru ve C-reaktif protein tetkiki yükselen ve ateş yüksekliği mevcut olan hastalarda klinik seyre göre cerrahi kararı alındı.

Nekroza yönelik cerrahi girişim zamanı konusu da tartışmalıdır. Birçok araştırmacı ilk 10 gün içinde yapılacak ameliyatın bazı sakıncalarına dikkati çekmektedir. Bu sakıncalar arasında; bu evrede nekrozu canlı dokudan ayırmanın güçlüğü nedeniyle arzu edilen derecede nekrozektomi yapılamaması ve buna bağlı nekroz nüksü olasılığının artışı, nekrozu enfekte etme olasılığında artış, mortalite, morbidite ve enflamatuvar yanıtın artması sayılabilir.^{6,17,18} Mier ve ark.¹⁹ 25 hastada erken, 11 olguda geç (12 gün sonra) nekrozektomi yaptıkları çalışmada, ölüm oranını erken girişimde %56, geç girişimde %27 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 21 hasta erken dönemde, 17 hasta 10. günden sonra ameliyata alındı ve mortalite oranları sırasıyla %42.8

(9 hasta), %35.3 (6 hasta) olarak saptandı. Erken dönemde ameliyata alınan hastalarda mortalite oranı daha yüksek çıkmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ANP'in seyri sırasında gelişen komplikasyonlar genellikle pankreatik nekrozun komşu dokularda yarattığı hasara yada debridman sırasındaki iyatrojenik yaralanmalara bağlıdır.^{18,20} Literatürde en sık bildirilen loko-rejyonel komplikasyonlar intestinal fistül, pankreatik fistül, kolon tutulumu, pankreatik apse ve kanamadır.²⁰ Bizim çalışmamızda da benzer komplikasyonlarla karşılaşılmış olup, en sık saptanan intraabdominal apsedir (%44.7). Yapılan bazı çalışmalarda komplikasyon gelişiminin mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır.²⁰ Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişimi açısından komplikasyon gelişen ve gelişmeyenlerde (sırasıyla %44.8, %22.2) anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların klinik takibinde morbidite ve mortalite oranlarını hesaplamak için en sık kullanılan skorlama sistemleri Ranson ve APACHE II'dir. Ranson kriterlerinden iki tanesinin bir arada saptanması halinde mortalite oranı %5'den az, 3-4 tanesi bir arada bulunduğu mortalite oranı yaklaşık %15, 5-6 kriter bulunduğu mortalite oranı %40 ve 7-8 kriterin bulunması halinde mortalite oranı %100'e çıkar.⁷ Bizim hastalarımızda beş hastanın Ranson skoru 4 ve üzerinde idi ve bu hastaların 4'ü mortal seyretti. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama Ranson skorları sırasıyla 3.1±0.8 ve 2.0±0.9 olarak saptandı (p=0.002). Ranson skorunun mortalite üzerindeki etkisinin sensitivitesi %26.7, spesifitesi %95.7, PPD %80, NPD %66.7, test geçerliliği %68.4 olarak hesaplandı. APACHE II skorlama sistemine göre skoru 8'in üzerinde olması şiddetli pankreatit göstergesidir ve 15'in üzerinde olması halinde mortalite oranları %15'in üzerine çıkmaktadır.²¹ Hastalarımızın 15'inin APACHE II skoru 15 ve üzerindedir ve bu hastaların 12'sinde mortalite görüldü. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama APACHE II skorları sırasıyla 18.7±4.2 ve 11.2±2.8 (p<0.001) idi. APACHE II skorunun mortalite üzerindeki etkisinin sensitivitesi %80, spesifitesi %87, PPD %80, NPD %87 ve test geçerliliği %84.2 olarak hesaplandı. Bunun yanı sıra çalışmamızda nekroz genişliği de mortalite gelişimi üzerine etkili saptandı. Pankreatik nekrozlu hastalarda mortalite gelişimi ile ilgili çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Son yıllardaki kapsamlı hasta çalışmalarını içeren cerrahi tedavilerde mortalite oranının %15'in altına indirilebildiği gösterilmiştir.^{5,16-18} Konservatif tedaviyle çok başarılı bir şekilde (%2-6 mortalite) tedavi edilmiş steril nekrozlu hasta çalışmaları yayınlanmıştır.^{4,6,16} Bazı araştırmalarda ^{5,6} steril ve enfekte nekrozlu hastalarda ölüm oranı arasında bir fark bulunmamasına

karşılık, bazı yazarlar ^{4,19,22} steril nekrozlarda daha az mortalite oranı görüldüğünü öne sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, ANP uzun süreli yoğun bakım gerektiren tedavisi zor ve mortalite oranları hala yüksek seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızda hastanın beyaz küre değerleri, Ranson değerleri, APACHE II skorlarının ve nekroz genişliğinin mortalite üzerine negatif etkili olduğunu saptadık. ANP'li hastalarda cerrahi kararlar ilgili ortak bir görüş olmamakla birlikte konservatif yaklaşımın devamına hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Mortalite oranının yüksek olması cerrahi tedavinin yanlış ve gereksiz olduğunu göstermez. Hasta stabilize edilemiyorsa veya cerrahi için gereken endikasyonlar varsa, hasta ameliyat edilebilecek duruma gelir gelmez cerrahi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Isaji S, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13(1):48-55.
2. Dugernier T, Dewaele J, Laterre PF. Current surgical management of acute pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2006; 106(2):165-71.
3. Arıcı C, Colak T, Erdoğan O, et al. The factors effecting morbidity and mortality in surgical treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Ulusal Travma Derg* 2001;7(2):104-9.
4. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232(5): 619-26.
5. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg* 2001;234(4):572-9.
6. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79(4):783-800.
7. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotizing pancreatitis. *Inten Care Med* 1999;25(2):146-56.
8. Farkas G, Marton J, Mandi Y, Szederkenyi E. Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1996;83(7):930-3.
9. Oleynikov D, Cook C, Sellers B, Mone MC, Barton R. Decreased mortality from necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1998;176(6):648-53.
10. Bradley EL. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177(3):215-22.
11. Van goor H, Sluiter WJ, Bleichrodt RP. Early and long term results of necrosectomy and planned re-exploration for infected pancreatic necrosis. *Eur J Surg* 1997;163(8):611-8.
12. Rattner DW, Legermate DA, Lee MJ, Mueller PR, Warshaw AR. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992;163(1):105-9.
13. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175(1):76-83.
14. Gloor B, Reber HA. Effects of cytokines, and other inflammatory mediators on human acute pancreatitis. *J Int Care Med* 1998;13(2):305-12.
15. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113(3):899-903.
16. Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997;21(2):155-61.
17. Branum G, Galloway J, Hirchowitz W, Fendley M, Hunter J. Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains. *Ann Surg* 1998;227(6):870-7.
18. Del Castillo CF, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228(5):676-84.
19. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173(2):71-5.
20. Chaudhary A, Dhar P, Sachdev A, Agarwal AK. Surgical management of pancreatic necrosis presenting with locoregional complications. *Br J Surg* 1997;84(7):965-8.
21. Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(2): 167-76.
22. Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Soreide JA, et al. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998;175(2):91-8.