

# Akut Pankreatitte Nutrisyon

Ayşe IŞIK<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**A**kut pankreatit, peripankreatik doku ve diğer organ sistemlerinin de değişik derecelerde etkilendiği pankreasın akut inflamasyonudur. Kendiliğinden düzelebilen hafif formu ile mortalite oranlarının %20'lere kadar yükseldiği ağır pankreatit arasında geniş bir klinik seyir gösterebilir (1, 2). Hastaneye kabul edilen olguların %80 kadan hafif-orta seyirli iken %20 vakada ağır pankreatit görülmektedir. Akut pankreatit sindirim enzimlerinin hücre içi salınımı ve prematür aktivasyonu sonucu pankreatik asiner hücrelerde harabiyet ile başlar.

Akut pankreatitin şiddetini belirlemek amacıyla günümüzde en sık olarak Ranson Kriterleri ve APACHE II skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bunlara göre hastaneye kabul anında Ranson skoru  $\leq 2$ , APACHE skoru  $\leq 9$  olan ve APACHE skoru ilk 48 saatte azalan hastalar orta dereceli akut pankreatit olarak kabul edilmektedir. Ancak Ranson kriteri  $\geq 3$ , APACHE skoru  $\geq 10$  olan ve APACHE skoru 48 saatte artan hastalar ağır pankreatit olarak değerlendirilmektedir (3).

Akut pankreatitte ortaya çıkan artmış protein katabolizması, lipoliz ve glukoz intoleransı ile karakterize hipermetabolik durum ile birlikte hiperdinamik ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu sonucu yüksek oranda katabolik bir stres durumu meydana gelir (3). Bu hastalarda protein katabolizması %80 ve enerji açığı %20 oranında artmaktadır (4).

## AKUT PANKREATİTTE NUTRİSYONEL DESTEĞİN ÖNEMİ

Akut pankreatitte beslenme desteği hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Hafif-orta derecede

pankreatitin nutrisyonel durum ve metabolizma üzerine fazla bir etkisi olmamakta ve hastalar genellikle 3-7 gün içinde normal beslenmeye geçebilmektedir (5). Ağır pankreatitte ise enerji açığı ve protein katabolizması artmakta ve negatif nitrojen dengesi olabilmekte ve bu da hem nutrisyonel durum hem de hastalık progresyonu üzerine olumsuz etkide bulunabilmektedir (5). Yapılan bir çalışmada negatif nitrojen dengesine sahip hastaların nitrojen dengesi normal olan hastalara göre mortalite oranlarının 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (6).

Akut pankreatitte tedavide temel prensipler yeterli nutrisyon desteğini ve bu şekilde pozitif azot dengesini sağlamak, aşın beslenme gibi iatrojenik komplikasyonlardan kaçınmak, inflamatuvar yanıtı kontrol altına almak ve normal vücut fonksiyonlarını korumak olmalıdır (7).

## AKUT PANKREATİTTE NUTRİSYON DESTEĞİNİN SEÇİMİ

Ağır pankreatitli hastalarda nutrisyonel desteğin önemi kabul edilmiş olsa da yol ve besin içeriği konusu net değildir. Günümüze kadar oral veya tüp ile olan enteral nutrisyon (EN) un ekzokrin pankreas sekresyonunun uyarımına ve takibinde pankreas otosindirim artmasına bağlı olarak hastalığın progresyonu üzerine olumsuz etkisi olduğuna inanılırdı. Bu nedenle prospektif veriler olmamasına rağmen akut pankreatitte total parenteral nutrisyon (TPN) desteği olsun veya olmasın barsakların dinlendirilmesi (enteral alımı kısıtlayarak) standart bir tedavi haline gelmiştir (8). Hala bir çok merkezde oral alıma başlamak için bulantı ve kusmanın kesilmesi ve hastanın iştahının düzelmesi beklen-

mektedir ve bu düzelme ilk 72-96 saat içinde sağlanamazsa TPN başlanmaktadır. Oysa enteral beslenmenin olmaması gastrointestinal mukozada atrofi, bakteriyel aşın çoğalma, artmış intestinal geçirgenlik ve bakterilerin veya bakteriyel ürünlerin dolaşıma katılması ile sonuçlanmaktadır (9, 10). Enteral nutrisyon (EN) splanknik sitokin üretiminin azalması, akut faz yanıtının düzenlenmesi yolu ile katabolizmayı azaltır ve proteinlerin korunmasını sağlar (11).

Bir çok çalışmada TPN'un humoral ve hücreselele bağışıklığı baskıladığı, proinflatuar yanıtın şiddetini arttırdığı, bakteriyel translokasyonu kolaylaştırdığı ve dolayısıyla bu tür kritik hastalarda infeksiyona olan eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (12). Pankreatik enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların sıklıkla enterik patojenler olması da pankreatite bağıle sepsis patogenezinde intestinal sistemden pankreasa bakteriyel translokasyonun rolü olduğı fikrini desteklemektedir (13,14). Bazı deneysel çalışmalarda ise TPN'un barsak ilişkili lenfoid dokularda hızlı ve şiddetli bir atrofiye neden olduğı ve dolayısıyla bakteriyel translokasyonu arttırdığı gösterilmiştir (15, 16).

Ayrıca TPN; B ve T lenfosit fonksiyon bozukluğı, lökosit kemotaksisinde, fagositozda, bakteriyel ve fungal öldürme fonksiyonunda bozukluklara neden olmaktadır (17). Windsor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum CRP değerlerinde EN sonrası belirgin bir düşüş gözlenirken TPN alan grupta ise herhangi bir fark olmamıştır (11). Marik ve Zaloga tarafından yapılan bir metaanalizde enteral nütisyon ile infeksiyon, pankreatit kontrolü için yapılan cerrahi müdahale sıklığı ve toplam hastanede kalış süresi anlamlı derecede düşük saptanırken mortalite veya non infeksiöz komplikasyon sıklığında her iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (3). TPN grubunda ise katetere bağıle sepsis ve hiperglisemi anlamlı olarak daha sık görülmüştür (5).

Akut pankreatit tedavisinde pankreasın dinlenmesi kadar barsak bütünlüğünün devamı da önemlidir (18). Çünkü gastrointestinal sistem (GİS) vücuttaki en geniş immün organdır, immün dokuların %65'ini ve vücutta Ig üreten dokuların ise %80'ni oluşturur (19, 20). Beslenme durumunda gastrointestinal yolun bütünlüğüne normal villuslar, yüksek kan akımı ve hücreler arası sıkı bağlantılar katkıda bulunur (18). GİS kontraksiyonları bakteri miktarını ve safra tuzlarının sekresyonunu normal seviyede tutar, lümendeki besinlere yanıt olarak salgılanan IgA bakterileri kaplar ve barsak duvarına

adezyonlarını ve takibinde translokasyonlarını engeller (21, 22). Barsaklarda kısa süreli kullanılmama durumlarında bile beslenme durumunun aksine villuslar atrofiye gider, kan akımı azalır, hücreler arası sıkı bağlantılar kaybolur ve barsak bütünlüğü zarar görür. Bunlara bağıle olarak hücreler arası kanallar açılır ve bakteri translokasyonu başlar (21). Kontraktilitenin azalması bakteriyel aşın çoğalmayı tetiklemektedir. Ayrıca barsakların kullanılmaması sonucu kan akımının azalmasına bağıle olarak iskemi ve reperfüzyon harabiyeti meydana gelmekte ve buna bağıle olarak süperoksit radikallerinin üretimi artmaktadır (23).

Windsor tarafından yapılan bir prospektif randomize çalışmada enteral tüp ile beslenen grupta endotoksinlere karşı oluşan IgM düzeyinde bir değışiklik saptanmazken TPN alan veya barsakların kullanılmadığı grupta endotoksinlere karşı oluşan IgM düzeyinde belirgin bir artış saptanmıştır (11). Aynı çalışmada total antioksidan kapasitesinin de TPN alan ve barsakların kullanılmadığı grupta azalırken EN grubunda total antioksidan kapasite %32.6 oranında artmıştır (11).

Abou-Assi ve arkadaşları tarafından 156 akut pankreatitli hastanın 12 ay boyunca takibi ile yapılan bir çalışmada tüp ile beslenme grubundaki hastalar TPN'ye göre anlamlı olarak daha kısa bir süre beslenmişlerdir (sırası ile ortalama 6, 7 gün ve 10,8 gün) ve daha az septik ve metabolik komplikasyon görülmüştür (24). Bu sonuçları destekler nitelikteki başka bir çalışmada ise TPN ile karşılaştırıldığında EN'da CRP düzeyleri 5. günde %50 oranında azalmış olarak saptanmıştır (25). Bu çalışmada EN başlanan bazı hastalarda geçici diyare ortaya çıksa da hiçbir hastada beslenmenin kesilmesi gerekmemiştir (25). Yani akut pankreatitte enteral uygulamalar ve barsak bütünlüğünün devamı hastalığın progresyonunu etkilemektedir.

Pankreatik uyanımın derecesi, beslenmenin başlangıç seviyesine göre değıştiğinden Treitz ligamentinin distalinden yapılan infüzyonun pankreatiti alevlendirmedeğı anlaşılmıştır (26). Hayvan deneylerinde gösterilmiştir ki besinlerin iletildiğı GİS bölümü pankreasın uyanıp uyanılmayacağını belirler. Jejunumdan iletilen besinler ile pankreastan önemli bir miktarda enzim, bikarbonat sekresyonu olmaz. Pankreastan salgılanan sıvı ve bikarbonat miktarı genellikle protein enzim salınımındaki artış ile ilişkili olsa da pankreatik sekresyonun 3 bölümü de aynı uyanıcı faktörler ile ilişkili değildir (18). Buna göre protein enzim miktarındaki azalma ile beraber sıvı ve bikarbonat sekresyon

miktannın devam ettiği tedavi stratejileri pankreasın dinlenmesi ve inflamasyonun rezolusyonu için yeterli olacaktır. GİS'de beslenmeye distal seviyelerden başlanması sadece uyarıcı faktörleri 'by pass' etmekle kalmayıp aynı zamanda bazı inhibitör faktörlerin salınımını da arttırmaktadır (18). Konu ile ilgili olarak Windsor ve arkadaşları tarafından yapılan ve akut pankreatitte EN ve TPN'un karşılaştırıldığı ilk prospektif, randomize çalışmada EN'un güvenilirliği ve jejunal infüzyon ile pankreatik uyarımın azaldığı net bir şekilde gösterilmiştir (11). Aynı çalışmada akut pankreatitli hastalara ilk 48 saat içinde yerleştirilen jejunal tüp ile serum amilaz seviyelerinin normale gelme zamanı, oral diyete geçişte, yoğun bakım ünitesi veya toplam hastanede kalış süresinde bir uzama olmadığı gösterilmiştir (27). Ağır pankreatitli 32 hasta ile yapılan benzer bir çalışmada da enteral (nazojejunal) olarak beslenen hastalarda kanın ağrısında azalmanın ve serum amilaz ve lipaz değerlerindeki düşmenin TPN ile benzer olduğu gösterilmiştir (28).

Van den Berghe ve arkadaşları nütrisyonel desteğin verilmiş yolundan bağımsız olarak hiperglisemiyi insülin ile kontrolünün durumu kritik olan hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (29). Çünkü kan şekeri >200 mg/dl olduğunda fagositik fonksiyonların inhibisyonuna bağlı olarak infeksiyon riski artmaktadır (30). Abou-Assi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise insülin gerektiren hiperglisemiyi TPN grubunda daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (24).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle ağır pankreatit vakalarında enteral nutrisyon desteğinin hastalığın progresyonu ve komplikasyon sıklığına olan olumlu etkileri ispatlanmış olsa da klinisyen için agresif enteral nutrisyon desteğine ihtiyacı olan hastaları belirlemek zor olabilir. Mortalite ve morbidite oranı yüksek şiddetli pankreatit vakalarını belirlemek için hastaneye kabuldeki klinik değerlendirme ve fizik muayenenin APACHE II skoru göre daha geride kaldığı gösterilmiştir (31).

## NUTRİSYON İÇERİĞİ

Kalorik ihtiyaçlar Harris-Benedict eşitliği veya indirekt kalorimetri kullanılarak hesaplanabilir. Enerji gereksiniminin indirekt kalorimetri ile ölçülmesinin daha doğru sonuç verdiği gösterilmiştir (7)

Akut pankreatitli hastalarda genellikle metabolik yanıt artmış olsa da aşırı beslenmeden kaçınılmalıdır. TPN'ye bağlı komplikasyonlar kateter sepsisi yanında aşırı beslenmeye de bağlıdır (4).

Her bir besinin spesifik özelliklerine ve sindirim kompleksliğine göre pankreası uyarma potansiyeli farklıdır (32,33). Üç ana besinden pankreası en fazla uyaran yağlar ve yağlardan da uzun zincirli yağ asitleridir. Proteinler aminoasit ve küçük peptidlere göre ve yüksek ozmolaliteli besinlerde düşük olanlara göre pankreası daha fazla uyarırlar (33).

*Ağır pankreatitte aminoasit veya küçük peptidler içeren ve uzun zincirli yağ asitlerinden fakir formüller jejunal yoldan verilebilirken hafif vakalarda benzer içerikli besinler oral yoldan verilebilir (18)*

Enteral olarak beslenen hastalarda pankreas uyarımını engellemek için total enerjinin %30'undan az olacak şekilde az yağlı diyet verilmelidir (34). Orta zincirli yağ asitleri içeren elemental diyetler kullanılabilir. Uzun zincirli yağ asiti içeren standart formüllere göre elemental formüllerin pankreası daha az uyardığı bildirilmiştir (34). Protein miktarı yaklaşık olarak 1.0-1.5 g/kg/gün olmalı ve besinler yaklaşık %40-60 oranında karbonhidrat içermelidir (7). Ağır pankreatitte ESPEN'in beslenme önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir (7).

EN sırasında hastalar hipoglisemi, hipertrigliseride mi ve hiperkalsemi açısından yakından takip edilmelidir (18). Hipokalsemi akut pankreatitte en sık görülen elektrolit bozukluğudur ve düzeltilmiş kalsiyum seviyesi de düşük ise i.v. olarak replase edilmelidir (35). Antioksidanların kombine olarak replasmanının (selenyum, metiyonin, vitamin A, C ve E) hem akut hem de kronik pankreatitte pankreatik inflamasyonu ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (36-38).

Glutaminden zengin, multifiber bir formül ile standart fiber içeren formülün karşılaştırıldığı bir çalışmada glutaminden zengin formülün IgG ve IgM proteinlerinin düzenlenmesinde ve hastalık süresinin kısalmasında faydalı olduğu bulunmuştur (39).

Son zamanlarda immün stimulan formüllerin kullanımının ağır pankreatitli hastaların tedavisinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Standart for-

**Tablo 1.** Ağır akut pankreatitte ESPEN beslenme önerileri

Enerji	25-35 kcal/kg/gün
Protein	1.2-1.5 g/kg/gün
Karbonhidrat	3-6 g/kg/gün (hedef serum glukoz düzeyi <180 mg/dl)
Lipid	2 g/kg/gün (hedef serum trigliserid düzeyi <216 mg/dl)

mül ve immün formüllerin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin immün formüller ile daha kısa olduğu bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (39).

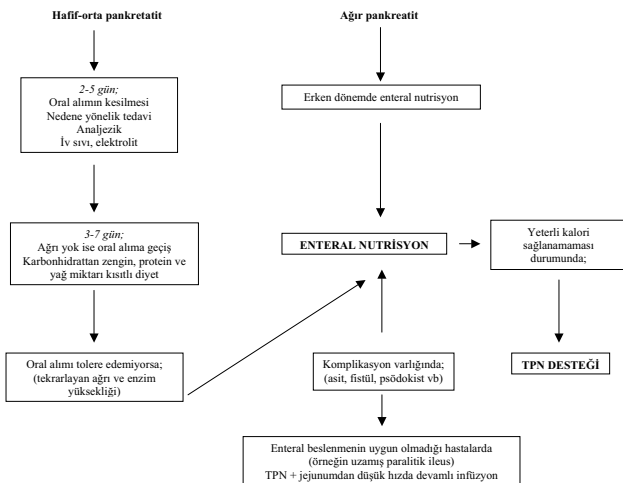
## ORAL ALIMA NE ZAMAN GEÇİLMELİ

Akut pankreatitte genellikle oral beslenmeye tekrar ne zaman geçileceğinin belirlenmesi de zordur. Erkenden oral beslenmeye geçilmesinin en sık görülen zararlı etkisi çok merkezli bir çalışmada hastaların %21'inde saptanan semptomların ağırlaşmasıdır (36). Bunun sonucu olarak ortaya çıkan relaps hastanede kalış süresini uzatmakta ve hastalığın gidişini etkilemektedir.

Hafif pankreatitte sıvı ve elektrolitler başlangıçta parenteral olarak verilmeli, ağrı kesilince ve amilaz - lipaz değerleri düşmeye başlayınca hemen oral beslenmeye geçilmelidir (40).

Akut pankreatitte nutrisyonel desteğin nasıl olması gerektiği Şekil 1'de görüldüğü gibi özetlenmiştir (5, 7, 18)

Ağır pankreatitte de tüp ile beslenmeden oral beslenmeye geçiş mümkün olduğu kadar erken ve kademeli olmalıdır ve klinik durum ile birlikte hastalığın gidişine göre belirlenmelidir (5). Hastanın 24-48 saat ağrısız zamanının olması ve amilaz-lipaz değerlerinin normale doğru düşmeye başlaması oral beslenmeye geçişte önemlidir (18). Oral beslenmeye geçişin nazorojejunal ile beslenen grupta TPN grubuna göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (4).



Şekil 1. Akut pankreatitte nutrisyonel destek

Oral alıma geçiş zamanını belirlemede yardımcı olabilecek bazı kriterler ise;

- 6 günden az ağrılı zaman,
- serum lipaz seviyelerindeki 3 kat azalma
- pankreatik nekroz için CT skorunun C veya daha iyi olması olarak önerilmektedir (40)

Serum amilaz ve lipaz seviyelerindeki küçük, geçici değişiklikler beslenmenin kesilmesini gerektirmezken karn ağrısının eşlik ettiği enzim seviyelerinde devam eden artışlar oral beslenmeye intoleransı gösterebilir (18).

## KOMPLİKASYON VARLIĞINDA ENTERAL NUTRİSYON

Pankreatik asit, fistül veya psödokist gibi komplikasyonlar akut pankreatitte hastalık sürecinin doğal bir sonucudur. Retrospektif olarak elde edilen pek çok veri EN'un güvenli olduğunu ve bu tür komplikasyonların düzelmesinde yardımcı olduğunu göstermektedir (33).

Parsiyel ileus genellikle beslenmenin kesilmesine gerek olmadan beslenme hızının azaltılması ile çözülebilir minimal bir problemdir (18). Gastrik çıkış obstrüksiyonunda tüp obstrüksiyon distaline yerleştirilebilir. Bu da mümkün değilse TPN başlanmalıdır (5).

## SONUÇ

Hafif pankreatitte EN'un hastalığın prognozu üzerine olumlu bir etkisi gösterilmemiştir ve sadece eğer 5-7 gün içinde oral beslenmeye geçilememişse önerilebilir.

Akut pankreatitli hastalarda nutrisyonel destek için tercih edilen yol öncelikle EN olmalıdır ve bu hastalarda erken enteral nutrisyona başlanması standart tedavinin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Yeterli kalori desteğine ulaşamaması durumunda gerekirse TPN ile desteklenmelidir.

GİS sağlam olan her hastada nutrisyonel destek için tercih edilecek yol enteral beslenme olmalıdır; Treitz ligamentinin distalinde başlayan enteral beslenme pratik, uygulanabilir, ekonomik ve akut pankreatit tedavisinde yararlıdır.

Enteral beslenmenin uygun olmadığı hastalarda (örneğin uzamış paralizik ileus) TPN ile birlikte jejunumdan düşük hızda (10-30 cc/s) elemental veya immün destekli bir diyet devamlı infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (7).

## KAYNAKLAR

1. Bradley EL. Indications for surgery in necrotizing pancreatitis: a millennium review. *J Pancreas* 2000; 1: 1-3.
2. Karsenti D, Bourlier P, Dorval E, et al. Morbidity and mortality of acute pancreatitis. Prospective study in a French university hospital. *Presse Med* 2002; 31: 727-34.
3. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004; 12; 328 (7453): 1407.
4. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-62.
5. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr*. 2006; 25: 2: 275-84.
6. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 311-7.
7. Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier R, Friess H, Schweitzer M, Macfie J; ESPEN Consensus Group. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. *Clin Nutr*. 2002; 21: 2: 173-83.
8. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In: Sabiston DC, Lysterly HK. eds. *Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 1151-86.
9. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1545-8.
10. Sugiura T, Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Habashi T, et al. Effects of total parenteral nutrition on endotoxin translocation and extent of the stress response in burned rats. *Nutrition* 1999; 15: 570-5.
11. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-5.
12. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 773-6.
13. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodriguez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991; 51: 18-23.
14. Nettelbladt CG, Katouli M, Bark T, Svenberg T, Mollby R, Ljungqvist O. Evidence of bacterial translocation in fatal hemorrhagic pancreatitis. *J Trauma* 2000; 48: 314-5.
15. Kudsk KA, Li J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg* 1996; 223: 629-35.
16. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B. Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995; 39: 44-51.
17. Okada Y, Papp E, Klein NJ, Pierro A. Total parenteral nutrition directly impairs cytokine production after bacterial challenge. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 277-80.
18. McClave SA. Nutritional support in acute pancreatitis. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2003; 8: 207-15; discussion 215-21.
19. Bengmark S. Gut microenvironment and immune function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999; 2: 1: 83-5.
20. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, Scott H, Sollid LM. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97: 6: 1562-84.
21. DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am*. 1999; 13: 2: 465-81.
22. Kagnoff MF. Immunology of the intestinal tract. *Gastroenterology* 1993; 105: 5: 1275-80.
23. Frost P, Bihari D. The route of nutritional support in the critically ill: physiological and economical considerations. *Nutrition*. 1997; 13 9 Suppl: 58S-63.
24. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-62.
25. Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. 2004 MacLean-Mueller prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg*. 2005; 48: 4: 298-306.
26. McClave SA, Spain DA, Snider H. Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 421-31.
27. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, Dukes LG, Goldsmith LJ. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997; 21: 1: 14-20.
28. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-32.
29. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.

- 
30. Alexiewicz JM, Kumar D, Smorgorzewski M, Massry SG. Polymorphonuclear leukocytes in noninsulin dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 1995; 123: 919–24.
  31. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*. 1990; 77: 11: 1260-4.
  32. Corcoy R, Ma Sanchez J, Domingo P, Net A: Nutrition in the patient with severe acute pancreatitis. *Nutrition* 1998; 4: 269-75.
  33. Parekh D, Lawson HH, Segal I: The role of total enteral nutrition in pancreatic disease. *S Afr J Surg* 1993; 31: 57-61.
  34. Keith RG. Effect of a low fat elemental diet on pancreatic secretion during pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 337–43.
  35. Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 525–42.
  36. Braganza JM, Jeffrey IJM, Foster J, McClay RF. Recalcitrant pancreatitis: eventual control by antioxidants. *Pancreas* 1987; 2: 489.
  37. Uden S, Bilton D, Nathan L, Hunt LP, Main C, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 357.
  38. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selen: Clinical results of 4 years antioxidant therapy. *Med Klin* 1995; 90 Suppl. 1: 36–41.
  39. Hallay J, Kova'cs G, Szatma'ri K, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 1488–92.
  40. Levy P, Heresbach D, Pariente EA, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997; 40: 262-6.