



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POST ERCP PANKREATİT GELİŞİMİNDE
METABOLİK FAKTÖRLERİN VE P22PHOX GEN
EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr Taner BABACAN**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI**

MART-2011

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POST ERCP PANKREATİT GELİŞİMİNDE
METABOLİK FAKTÖRLERİN VE P22PHOX GEN
EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr Taner BABACAN**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI**

MART-2011

I. ÖNSÖZ

Eğitimim ve tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof.Dr. Abdurrahman Kadayıfçı'ya, Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta bölüm başkanım Prof.Dr. Cemil Savaş olmak üzere bölümümüzün diğer kıymetli tüm hocalarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması süresince yardımlarını esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan Yrd.Doç.Dr. Beyhan Cengiz'e, Yrd.Doç.Dr. Serdar Öztuzcu'ya, Uzm.Dr.Yavuz Pehlivan'a, Uzm.Dr. Gazi Çömez'e, Uzm.Dr. İbrahim Türkbeyler'e, Dr. İsmail Dilli'ye, Dr. Bülent Göğebakan'a, Biyolog Mehmet Akıl ve Esmâ Özyazgan'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma ve servisimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışmamın hazırlanmasında bir an olsun beni yalnız bırakmayan, sabırla beni motive eden, maddi ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim değerli eşim Safiye Babacan'a, evlatları olmaktan gurur duyduğum anne ve babama teşekkür ederim.

Dr.Taner Babacan
Gaziantep 2011

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Pankreatit	3
2.1.1. Tanım ve İnsidans	3
2.1.2. Etyoloji	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Akut Pankreatit Kliniği	4
2.1.5. Akut Pankreatitte Laboratuvar	5
2.1.6. Akut Pankreatitte Görüntüleme	5
2.1.7. Akut Pankreatitte Tedavi	5
2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)	6
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	6
2.2.2. ERCP Endikasyonları	6
2.2.2.1. Tanı amaçlı ERCP Endikasyonları	6
2.2.2.2. Tedavi amaçlı ERCP Endikasyonları	7
2.2.3. ERCP Kontrendikasyonları	8
2.2.4. ERCP Komplikasyonları	8
2.3. Post ERCP Pankreatit	9
2.3.1. Tanım	9
2.3.2. Post-ERCP Pankreatitte Mekanizmalar	9
2.3.3. Post ERCP Pankreatit Risk Faktörleri	10
2.3.3.1. Yüksek Riskli Hastalar	10

2.3.3.2. Yüksek Riskli Endoskopik Teknikler.....	11
2.3.3.3. Post-ERCP Pankreatit Riskini Azaltan Endoskopik Teknikler.....	12
2.3.3.4. Farmakolojik Profilaksi.....	13
2.3.3.5. İnflamatuvar Cevabın Büyüklüğünü Etkileyen Faktörler	14
2.4. Metabolik Faktörler ve Pankreatit.....	14
2.4.1. Obezite ve Pankreatit.....	14
2.4.2. Dislipidemi ve Pankreatit.....	15
2.4.3. Diyabetes Mellitus ve Pankreatit.....	15
2.5. Oksidatif Stres Ve Pankreatit.....	16
2.5.1. NADPH Oksidaz Enzimi.....	16
2.5.2. P22phox Geni	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmanın tanımı ve hastaların seçimi.....	19
3.2. Kan örneklerin alınması ve saklanması	21
3.2.1. RNA izolasyonu ve cDNA sentezi.....	21
3.3. Real-Time PCR Yöntemi ile Gen İfadesinin Tayini.....	21
3.3.1. Örneklerin Hazırlanması	21
3.3.2. RNA izolasyonu	22
3.3.3. Ters Transkriptaz PCR Yöntemi ile cDNA Eldesi.....	23
3.3.4. PCR Aşaması	23
3.3.5. Primer ve Probların Tasarımı	23
3.3.6. Real-Time PCR Tepkimesi.....	24
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	50

III. ÖZET

POST ERCP PANKREATİT GELİŞİMİNDE METABOLİK FAKTÖRLERİN VE P22PHOX GEN EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ

Dr. Taner BABACAN

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdurrahman Kadayıfçı

Mart 2011, 49 sayfa

Pankreatit, ERCP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur. Yapılan çalışmalarda hasta ve işlem kaynaklı risk faktörlerinin pankreatit oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabet, obezite ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların ve genetik faktörlerden p22phox gen ekspresyonunun post ERCP pankreatit ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2009 - 2010 tarihleri arasında tanı ve tedavi amaçlı ERCP yapılan hastalar alındı. Çalışma süresince 1329 hasta çalışmaya dahil edildi ve 51'inde (% 3,8) post ERCP pankreatit gelişti. Çalışmada açlık kan şekeri 126 mg/ dl'nin üzerinde olan hastalar diyabetik kabul edildi. Diyabetik hastaların 16'sında (% 7,5), diyabetik olmayan hastaların 35'inde (% 3) post ERCP pankreatit gelişti ve diyabet ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$). Hastalar işlem öncesi bakılan lipid profillerine göre iki gruba ayrıldı. Dislipidemik hastaların 22'sinde (% 5,4), dislipidemik olmayan hastaların 29'unda (% 3,2) post ERCP pankreatit gelişti. Dislipidemi olan grupta post ERCP pankreatit oranı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak bakıldığında dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.08$). Hastalar ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) durumlarına göre değerlendirildi. Obez olan grupta (VKİ > 30), obez olmayan gruba göre (VKİ < 30) post ERCP pankreatit oranı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hastaların VKİ'leri ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (% 5,5 ve % 3,4 $p=0.46$).

Çalışmanın genetik kısmında ise ERCP işlemi yapıp pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalar ile tamamen sağlıklı insanlardaki p22phox gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak bakıldığında p22phox gen ekspresyonu ile her üç grup arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p=0.003$). Alt grup analizinde ERCP sonrası pankreatit gelişen grupta p22phox gen ekspresyonu, pankreatit gelişmeyen gruba göre düşük saptandı fakat istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.98$). P22phox gen ekspresyonu, sağlıklı grupta pankreatit gelişen ve gelişmeyen gruba göre düşüktü ve gen ekspresyonu açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.009$ ve $p=0.006$).

Bu çalışma post ERCP pankreatit gelişiminde metabolik ve genetik faktörlerin etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır ve diyabet ile post ERCP pankreatit arasında yakın bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Dislipidemi ve obezite bu çalışmaya göre post ERCP pankreatit riskini bir miktar artırmıştır, ancak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. P22phox gen ekspresyonunun post ERCP pankreatit gelişiminde rol oynamadığı görülmüştür. Diyabetik, dislipidemik ve obez hastalar post ERCP pankreatit için işlem sonrası daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Pankreatit, Diyabet, Dislipidemi, Obezite, P22phox

IV. ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF METABOLIC FACTORS AND P22PHOX GENE EXPRESSION IN THE DEVELOPMENT OF THE POST ERCP PANCREATITIS

Taner Babacan, M.D.

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Abdurrahman Kadayıfci, M.D. Prof.

March 2011, 49 pages

Pancreatitis is the most common complication of ERCP. The recent studies have indicated that the risk factors associated with patients and ERCP procedure increase the development of pancreatitis. In this study, we aimed to analyse the relationship between metabolic conditions (diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia), genetic factors (p22phox) and the development of the post ERCP pancreatitis.

The patients, underwent a diagnostic or therapeutic ERCP between 2009-2010 at the University Hospital of Gaziantep University were enrolled in the study. During the study period, 1329 patients included and 51 (% 3,8) of them developed post ERCP pancreatitis. The patients with a fasting blood glucose higher than 126 mg/dl were defined as diabetes mellitus (DM). Sixteen of patients with DM (% 7,5) and 35 of patients without DM (% 3) has developed post ERCP pancreatitis with a statistical significance ($p=0.002$). The patients were divided into two groups according to lipid profile. Twenty two patients with dyslipidemia (% 5,4) and 29 patients (% 3,2) without dyslipidemia has developed post ERCP pancreatitis. Although the group with dyslipidemia had more post ERCP pancreatitis, a statistical significance was not determined ($p=0.08$). The patients were also analysed according to body mass index (BMI) status. The post ERCP pancreatitis rate was higher in obese patients ($BMI > 30$) than those non-obese ($BMI < 30$) however, the result was not statistically significant (% 5,5 and % 3,4 $p=0.46$).

In the genetic part of the study, we compared the p22phox gene expression levels among the healthy people and the patients with or without post ERCP pancreatitis. The statistical analysis indicated a significant relationship of p22phox gene expression among the groups ($p=0.003$). In the subgroup analysis, the p22phox gene expression was lower in post ERCP pancreatitis group than the group without pancreatitis but result was not statistically significant ($p=0.98$). The p22phox gene expression was also lower in healthy group than the group with or without pancreatitis and result was statistically significant ($p=0.009$, $p=0.006$).

This is the first study investigating the role of metabolic and genetic factors for development of the post ERCP pancreatitis. The study showed a close relationship between diabetes mellitus and post ERCP pancreatitis. In addition, dyslipidemia and obesity also increased the risk of the post ERCP pancreatitis to some degree, but more studies are needed. The p22phox gene expression does not take part in the development of the post ERCP pancreatitis. In conclusion, the patients with diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity should followed up more closely after the ERCP procedure for post ERCP pancreatitis.

Key words: Pancreatitis, Diabetes, Dislipidemia, Obesity, P22phox

V. KISALTMALAR

ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
PERCP	: Post Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografik Pankreatit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ASGE	: American Society of Gastrointestinal Endoscopy
LDL	: Low Dansiteli Lipoprotein
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Glutamat-Oxalasetat transaminaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
DM	: Diyabetes Mellitus
IL-1	: İnterlökin 1
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein 1
TNF alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
PAF	: Platelet Aktivatör Faktör
CRP	: C Reaktif Protein
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmunsorbent Ölçüm
cDNA	: Komplementer Deoksi Ribonükleik Asit
ES	: Endoskopik Sfinkterotomi
SOR	: Serbest Oksijen Reaktifleri
KGH	: Kronik Granulomatoz Hastalık
CYBA	: Sitokrom <i>b</i> a-subunit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Akut Pankreatitte Etiyolojik Faktörler.....	4
Tablo 2:	Post ERCP Pankreatit Risk Faktörleri.....	10
Tablo 3:	ERCP yapılan hastaların cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik özelliklerinin post ERCP pankreatit ile ilişkisi...	26
Tablo 4:	Çalışmaya alınan hastalarda ERCP Endikasyonları ve pankreatit gelişme oranları.....	27
Tablo 5:	ERCP yapılan hastaların vücut kitle indeksi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki.....	27
Tablo 6:	ERCP yapılan hastalarda dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki.....	28
Tablo 7:	ERCP yapılan hastalarda diyabet ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki.....	29
Tablo 8:	Post ERCP pankreatit şiddetiyle diyabet arasındaki ilişki.....	29
Tablo 9:	Pankreatit gelişen diyabetik ve non diyabetik hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 10:	P22phox gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuyla, ERCP yapıp pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen grupla karşılaştırılması.....	30

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Reaktif Oksijen Sentez AŞamaları.....	17
Şekil 2:	NADPH oksidaz enzim aktivasyonu.....	18
Şekil 3:	Post ERCP pankreatit gelişen hastaların pankreatit Şiddeti.	25
Şekil 4:	P22phox gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuyla, ERCP sonrası pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen grupla ilişkisi.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP), pankreas ve safra yolları hastalıklarının teşhis ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir işlemdir. Özellikle deneyimli ellerde başarı oranı son derece yüksek olmasına rağmen işlem sırasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Tanı ve tedavi amaçlı yapılan ERCP'den sonra ortaya çıkan en önemli komplikasyon post ERCP pankreatitidir. Post ERCP pankreatit, hafif pankreatitten yüksek mortalite ile seyreden ağır pankreatit olgularına kadar geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza çıkabilir. Birçok prospektif çalışmada post-ERCP pankreatit yüzdesi % 1,8-% 7,2 arasında değişmektedir. Bununla beraber pankreatit insidansı, pankreatit tanısında kullanılan kriterlere, hasta takibinin tipi ve süresine, vaka seçimine bağlı olarak değişebilmektedir (1-5).

Post ERCP pankreatiti tetikleyen mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber birçok teori tanımlanmıştır. Farklı çalışmalarda tanımlanmış olan mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyolojik, alerjik ve termal mekanizmalardan hangisinin ya da hangilerinin pankreatite yol açtığına ve oluşan pankreatitin şiddetine etkilerine dair kesin kanıtlar yoktur (1,6-8). Post-ERCP pankreatit gelişmesinde rol oynayan hastaya, işleme ve operatöre bağlı risk faktörlerinin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Diğer taraftan post ERCP pankreatit oluşumuna sebep olan yeni risk faktörleri de bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar obezitenin, alkol ve sigara kullanımının da post ERCP pankreatit gelişmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir (9,10). Obeziteye eşlik eden Tip 2 DM, dislipidemi gibi metabolik bozuklukların post ERCP pankreatit gelişimine etkileri bilinmemektedir.

Serbest oksijen radikallerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin akut pankreatitte doku hasarının oluşmasında ve pankreatik mikrosirkülasyonun bozulmasında etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (11,12). Oksidatif stresin organizmadaki kaynakları çeşitli

olmakla beraber yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri meydana getirme kapasitesi ile NADPH oksidaz enzim sistemi çeşitli araştırmacılar tarafından özellikle son yıllarda farklı metotlarla araştırılmıştır (13,14). Yakın zamanda yapılan çalışmalar NADPH oksidaz sisteminin bir parçası olan p22phox'un hücrelerde bulunan NADPH oksidaz sisteminin bir elektron transfer elemanı olduğunu göstermiştir. P22phox gen ekspresyonunun artması, genin fonksiyonlarını doğrudan etkilemektedir ve p22phox geninin fonksiyonlarındaki değişiklik NADPH oksidaz sistemini ve oluşan serbest oksijen radikal miktarını etkileyebilmektedir (15).

Klinisyenler aynı şartlarda ve benzer endoskopik işlem uygulanan hastalarda neden farklı klinik sonuçların görüldüğünü çoğu zaman açıklayamamaktadırlar. Ayrıca neden bazı hastaların pankreatiti sekelsiz atlatırken, bazı hastaların çoklu organ yetmezliğine girdiği anlaşılamamıştır. Pankreasa verilen hasarın her hastada farklı olması değişik klinik sonuçlara sebep olabilir. Genetik duyarlılık gibi diğer durumlar, verilen strese karşı inflamatuvar cevabın büyüklüğünü değiştirebilir. Post ERCP pankreatit gelişmesinde genetik faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Bundan yola çıkarak artmış p22phox gen ekspresyonu olan hastalarda ERCP ile strese maruz kalan pankreasın daha abartılı inflamatuvar yanıt verebileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın primer amacı, post ERCP pankreatit gelişiminde diyabet, dislipidemi, obezite gibi metabolik faktörlerin ve genetik faktörlerden p22phox gen ekspresyonunun etkisini araştırmaktır. Çalışmanın sekonder amacı ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesinde ortaya çıkan post ERCP pankreatit sıklığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Pankreatit

2.1.1 Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, pankreasta inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik nedenle aktif hale geçerek pankreas dokularını sindirmesi ve buna bağlı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize; organizmada lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açan klinik bir tablodur. Bu klinik tablo, hafif bir karın ağrısından, hipotansiyon, metabolik düzensizlikler, sepsis ve ölüm gibi çok ağır komplikasyonlar içeren tablolara kadar değişebilmektedir (16).

Akut pankreatitin yıllık insidansı 5-11/ 100.000 arasında değişmektedir. Son yıllarda akut pankreatit insidansı ile ilgili birçok çalışma pankreatit oranının arttığını düşündürmektedir. Akut pankreatit her yaşta görülebilmekle beraber en sık 30-60 yaş arası pik yapar. Cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur (17).

2.1.2. Etiyoloji

Akut pankreatit gelişiminde en sık belirlenen etyolojik nedenler arasında safra taşları, alkolizm ve travma gelmektedir. Bunların dışında duktal obstrüksiyon, bez enfeksiyonları, hiperlipoproteinemi, hiperparatiroidi ve ilaçlar da pankreatit etyolojisinde nedenler arasında sayılabilir. Yaklaşık % 5-7 olguda ise neden saptanamamaktadır. Akut pankreatit etyolojisinde rol alan faktörler aşağıda Tablo 1 olarak verilmiştir. Etiyolojik nedenler arasında safra taşları ve kronik alkolizm tüm pankreatit vakalarının %60-80'ini oluşturmaktadır (18,19). Ülkemizde ise akut pankreatitin en sık nedeni safra taşlarıdır.

Tablo1: Akut pankreatitte etyolojik faktörler

Metabolik	Mekanik	Vasküler	İnfeksiyöz
Alkol	Kolelitiazis	Postoperatif	Kabakulak
Hiperlipoproteinemi	Postoperatif	Periarteritis nodosa	Viral hepatitler
Hiperkalsemi	Posttravmatik	Sistemik lupus	Koksaki virüs
İlaçlar ve toksinler	ERCP	Ateroembolizm	Echovirüs
Tiazid diüretikler	Wirsung	İmmünolojik	Cytomegalovirüs
Furosemid	obstruksiyonu		
Kortikosteroidler	Duodenum		
Gebelik	obstruksiyonu		
Üremi	Tümörler		
Hipotermi	Askariasis		

2.1.3 Patofizyoloji

Akut pankreatit gelişimindeki süreçte fizyopatolojik olaylarda ana hedef asiner hücrelerdir. Herhangi bir uyarı asiner hücrede zimojen aktivasyonuna yol açarak bazı enzimlerin, sitokinlerin ve faktörlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Akut pankreatit patogenezinde ilk basamak, asiner hücreler içerisinde tripsinojenin tripsine çevrilmesidir. Tripsin, proenzimlerin (tripsinojen, elastaz, fosfolipaz A2, kallikrein ve karboksipeptidazların inaktif prekürsörleri) dönüşümünü katalize eder. Ayrıca kinin ve kompleman sistemlerini de aktive eder. Aktif enzimler, pankreasta interstisyel aralığa, peritona ve bazen damarların içine girer. Pankreasta otosindirim başlar ve daha fazla aktif enzimlerin salınımına neden olur. Bunu inflamasyon süreci takip eder. İnflamasyon alanına inflamatuvar hücreler yerleşir, çeşitli inflamatuvar medyatörler salınır (IL-1,IL-6,IL-8, TNF-alfa, PAF) ve bir hücre yıkım süreci başlatılmış olur (20,21).

2.1.4. Akut Pankreatit Kliniği

Akut pankreatitte ana semptom ani başlayan, epigastriuma lokalize karın ağrısıdır. Ağrı kuşak tarzında olabilir ve sırta yayılabilir niteliktedir. Olguların % 85-90'ında mevcuttur. Bulantı, kusma vakaların %55-90'ında karın ağrısına eşlik etmektedir. Ateş olguların çoğunda hastalığın ilk gününde ortaya çıkar. Bu durum akut inflamatuvar reaksiyonun bir göstergesidir. Hastaların az bir kısmında sıvı kaybına bağlı olarak şok tablosu görülebilir. Karının değişik bölgelerinde ekimotik görünümeler olabilir. Akut

pankreatitte mortalite oranı %10'a yaklaşır. Ölümlerin çoğu hastaneye yatışın ilk haftasında, lokal veya sistemik komplikasyonlar nedeniyle olur. Erişkinlerde en sık ölüm nedeni % 70-80 oranında pankreatik infeksiyondur. Sistemik komplikasyonlardan akut renal yetmezliğe yol açan hipovolemik şok ve Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) yüksek mortalite oranlarıyla birlikte (22,23).

2.1.5. Akut Pankreatitte Laboratuvar

Akut pankreatit tanısını desteklemek için serum pankreas enzimlerinin tayini şarttır. Bunlar amilaz, lipaz, tripsin ve elastazdır. Amilaz akut pankreatitli olguları %75'inde semptomların başlamasından sonraki bir saat içerisinde yükselir. Plazmada 5-10 gün yüksek kalır. Amilaz değeri tanı koydurucu olmasına rağmen prognostik bir kriter değildir. Serum lipazı semptomların başlamasından itibaren 48 saat içerisinde yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar, 8-14 günde normale döner. Biyokimyasal olarak lökosit, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, kan şekeri ve bilirubinler yükselebilir. Son dönemlerde akut pankreatit ile ilgili yeni prognostik belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Kreatin düzeyinin 2 mg/ dl'nin üzerinde olması, göğüs radyografisinde anormal infiltrasyonlar, obesite, prokalsitonin düzeyinin 0.5 ng/ dl nin üzerinde olması gibi belirteçler bunlardan bazılarıdır (24,25).

2.1.6. Akut Pankreatitte Görüntüleme

Hafif akut pankreatit olgularında, safra taşları ve safra kanalı obstrüksiyonlarının ve genişlemelerinin ortaya çıkartılmasında, pankreatik psödokist ve apse formasyonlarının seyrini takip etmede ultrasonografiden yararlanılır. Radyolojik olarak akut pankreatitin tanısında altın standart dinamik bilgisayarlı tomografidir.

2.1.7. Akut Pankreatitte Tedavi

Hafif seyirli akut pankreatitte destek ve sıvı tedavisi yeterli olurken, nekrotizan pankreatitlerde ise tedavi yaklaşımı daha agresif şekilde yürütülmelidir (26, 27).

2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP), pankreas ve safra yolları hastalıklarının teşhis ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan, son yıllarda popularitesi artan endoskopik bir işlemdir. Bu işlemde, endoskop ve X-ray cihazları kullanılarak pankreas kanalı ve safra yolları görünür hale getirilir. Böylece safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanısında kullanılır. Ülkemizde ilk ERCP uygulaması Dr. Atilla Ertan tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1970 yılının sonlarında başlatılmıştır. 1981 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde Dr. A. Kadir Dökmeci tarafından ilk endoskopik sfinkterotomi (ES) gerçekleştirilmiştir. Bu gelişmelerden sonra ülkemizin birçok yerinde periyodik olarak ERCP kursları açılarak bu uygulamanın yaygınlaştırılması sağlanmıştır. Halen ülkemizde birçok merkezde ERCP ve ES başarı ile yapılmaktadır.

2.2.2. ERCP Endikasyonları

ERCP sadece diagnostik bir yöntem olmayıp terapötik amaçla da kullanılmaktadır. İşlem sırasında özellikle basket ve balon kateterlerin kullanılarak koledok ve pankreas kanalı taşlarının çıkarılması tedavide çok büyük kolaylıklar sağlamıştır. Koledokta taş, striktür, tümör ve benzeri patolojilerin varlığında endoskopik sfinkterotomi yapılarak terapötik işlemlere zemin hazırlanır. Endoskopik sfinkterotomi ampulla vaterinin elektrik akımı uygulanarak kesilmesi işlemidir. Bu işlem için sfinkterotom adı verilen endoskopun içinden geçirilen özel aygıtlar kullanılır. Endoskopik sfinkterotomiden sonra safra yolları veya pankreas kanallarına stent yerleştirilebilir. Darlıkların tedavisinde balon dilatasyonu ve gerekirse daha sonra stent takılması, malign darlıklarda ise ek olarak lazer, radyofrekans gibi yöntemler kullanılmaktadır (28).

2.2.2.1. Tanı amaçlı ERCP Endikasyonları

- Sarılığı olan hastada safra yolu tıkanıklığı şüphesinde
- Sarılığı olmayan hastanın kliniğinin safra yolu veya pankreas patolojisi düşündürdüğü durumlarda

- Pankreas tümörü düşündürülen bulgu ve belirtiler varlığında indirekt radyolojik yöntemler (Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi) tanı koydurucu değil veya normal ise
- Etiyolojisi bilinmeyen rekürren veya persistan pankreatit varlığında
- Kronik pankreatitte ameliyat öncesi inceleme amacıyla
- Ultrasonografi veya Bilgisayarlı Tomografi ile saptanamamış pankreatik psodokist olasılığı veya bilinen psodokistte ameliyat öncesi değerlendirmede
- Oddi sfinkter manometresi amacıyla
- Safra yolu yaralanması şüphesinde

2.2.2.2. Tedavi amaçlı ERCP endikasyonları

- Endoskopik sfinkterotomi
 - a. Koledokolitiazis
 - b. Süpüratif kolanjit
 - c. Biliyer pankreatit
 - d. Papiller stenoz veya Oddi sfinkter işlev bozukluğu
 - e. Safra yolu darlığında stentleme veya balon dilatasyon öncesi
 - f. Koledokosel (Distal koledoğun duvar içi veya pankreas içi kistik dilatasyonu)
 - g. Safra yoluna açıldığı düşünülen karaciğer kist hidatiği varlığında
 - h. Ameliyattan sonra dış safra fistülü
- Stentleme
 - a. Selim darlıklar
 - b. Malign darlıklar
 - c. Safra fistülü
 - d. Çıkarılmayan iri koledok taşları
- Balon dilatasyonu (Selim darlıklar)
- Nazo biliyer drenaj kateteri yerleştirilmesi (Akut kolanjit varlığında veya önlenmesinde veya koledok taşını çözündürmek için kimyasal madde infüzyonu amacıyla) (28-30).

2.2.3. ERCP Kontrendikasyonları:

- Safra yolu veya pankreas hastalığına dair objektif bulguların olmadığı karın ağrısı varlığında
- Safra yolu patolojisine ait belirti bulunmayan şüpheli safra kesesi hastalığında
- Ultrasonografi veya Bilgisayarlı Tomografi ile belirlenmiş ameliyat edilebilir pankreas tümöründe (Tedaviyi değiştirecek bulgu beklenmiyorsa)
- Kolesistektomi öncesinde safra yoluna ait patoloji belirtisinin bulunmadığı durumda

2.2.4. ERCP Komplikasyonları

Diğer endoskopik işlemlerden farklı olarak, ERCP işleminin önemli oranda komplikasyon riski vardır. Kapsamlı olarak, işleme bağlı mortalite %0,1- 0,2'dir. ERCP'ye bağlı komplikasyonların sıklığı temelde hastayla ilgili faktörlere ve endoskopistin deneyim ve ustalığına bağlıdır. Rutin olarak problemsiz şekilde derin koledok kanülasyon yapabilmesi için, endoskopistin en az 200 ERCP yapmış olması gerektiği kabul edilmektedir. ERCP ile ilişkili komplikasyonlar sedasyon, endoskopi işlemi ve ERCP işlemine bağlı olanlar olarak sınıflanabilir (31-33).

Yeterli bir sedasyon başarılı bir ERCP için anahtar rol oynar. Hekim sedatif ajanların etkilerini ve yan etkilerini iyi bilmelidir. Dozun düşük tutulması güvenli olsa da, düşük doz sedasyon ile yapılan ERCP'de sfinkterotomi veya taş çıkarma işleminin başarısızlığı artar. Buna karşın, aşırı sedasyon hipoventilasyon, hipoksi ve hiperkapni riskini artırır, böylece hastanın cevapsızlığına sebep olur. Derin sedasyonda hasta ve endoskopist arasındaki iletişim kesilebilir ve işlemde başarısızlık ihtimali artar. Böyle bir durumda hastayı uyandırmak, rahatlatmak ve hasta ile gerekli ilişkinin tekrar sağlanmasından sonra işleme devam etmek faydalı bir yaklaşımdır.

Endoskopinin kendisine bağlı komplikasyonlar nadiren gelişebilir. Özofagus striktürü, tümör veya hiatus hernisi gibi yapısal anormallik olmaksızın üst gastrointestinal kanalın perforasyonu genellikle görülmez. Genellikle eşlik eden bir anormalliğe bağlı olarak duodenum perfore olabilir. Duodenal divertiküller işlem için genellikle bir problem oluşturmaz. Endoskopiye bağlı riskler daha çok, duodenoskopun kullanımındaki hatalarla gelişir. ERCP eğitimi alan kişi duodenoskop, biyopsi forsepsleri, kataterler, sfinkterotom

veya basket gibi delinmeye yol açabilecek cihazların doğru kullanımını konusunda tekrar tekrar uyarılmalıdır.

ERCP'ye bağılı komplikasyonlar başlıca akut pankreatit, kolanjit, kanama ve daha az olarak da retroperitoneal perforasyondan oluşur. Bunlardan en çok pankreatit ve kolanjitlerle karşılaşılır (33,34).

2.3 Post ERCP Pankreatit

2.3.1. Tamm

Pankreatit, ERCP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur. Birçok prospektif çalışmada post-ERCP pankreatit yüzdesi % 1,8-% 7,2 arasında değişmektedir. Bununla beraber pankreatit insidansı, pankreatit tanısında kullanılan kriterlere, hasta takibinin tipi ve süresine, vaka seçimine bağılı olarak değişebilmektedir (1-5).

Post-ERCP pankreatit tanısında kabul edilen kriterler, 1991 yılında bir konsensus çalışmasında öne sürülmüştür. Bu kriterler; ERCP sonrası 24 saat içinde lipaz enziminde artış ya da 24 saat içinde amilaz düzeylerinde en az 3 kat artışla birlikte pankreatitle uyumlu karın ağrısının başlamasıdır. Ayrıca ağrı şikayeti hastaneye başvuruyu gerektirecek kadar şiddetli olmalı ya da hastanede yatan bir hasta ise hastanede kalış süresini uzatmalıdır. 1991'de ki Konsensus çalışması, post-ERCP pankreatit geliştikten sonra hastanede kalınması gereken süreyi ölçü olarak pankreatitin ciddiyetini sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmaya göre hafif pankreatit; 2-3 günlük hastanede yatışı gerektirecek durumla karakterizedir. Orta dereceli post-ERCP pankreatit; 4-10 günlük hastanede yatışı gerektirmektedir. Şiddetli post-ERCP pankreatit ise 10 günden daha uzun süre hastanede yatışı, yoğun bakım ünitesine yatışı veya pankreatitin lokal komplikasyonları için müdahale varlığını gerektirmektedir (33).

2.3.2. Post-ERCP Pankreatitte Mekanizmalar

Post-ERCP pankreatitin mekanizmaları hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. En çok kabul edilen teori, işlem sırasında papilla ya da pankreatik sfinktere mekanik travma uygulanmasının pankreatik sekresyonun akışında geçici bir obstruksiyon yapmasıdır. Bu teori, çoklu randomize kontrollü çalışmalarda bulunan sonuçlarla daha çok kabul görmüştür.

Bu çalışmalarda, yüksek riskli post-ERCP pankreatit adayı hastalarda profilaktik olarak pankreatik kanala stent uygulanmasının pankreatit komplikasyon riskini azalttığı ve ciddi post-ERCP pankreatit insidansını neredeyse sıfırladığı görülmüştür. Bir başka teoride, salin ya da kontrast enjeksiyonu nedeniyle pankreatik duktusta hidrostatik basıncın artması, pankreatik duktus ya da parankimde hasara yol açabilir. Pankreasa intestinal bakteri bulaşıyla pankreas enfeksiyonu gelişmesi, post-ERCP pankreatitte potansiyel başka bir mekanizma olarak düşünülmüştür. Randomize kontrollü bir çalışmada, ERCP öncesi antibiyotik kullanılmasının işlem sonrası pankreatit gelişmesini azalttığı bildirilmiştir (1,6-8).

Post-ERCP pankreatit gelişimindeki mekanizmalara bakılmaksızın, hasar sonrası gelişen kaskad, diğer etyolojilere bağlı pankreatitlerdeki gibi aynıdır. İlk hasarın, pankreasın otosindirimine ve asiner hücre sekresyonunda azalmaya neden olan proteolitik enzimlerin prematür aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir.

2.3.3. Post ERCP Pankreatit risk faktörleri

ERCP'ye bağlı pankreatit gelişiminde belli risk faktörleri mevcuttur ve bunlar hastaya ve uygulanan tekniğe bağlı olmak üzere iki sınıfta incelenebilir (Tablo 2).

Tablo 2: Post ERCP Pankreatit Risk Faktörleri

Hasta Kaynaklı Faktörler:	Teknik Kaynaklı faktörler:
Bayan hasta	Zor veya yetersiz kanulasyon
Genç hasta	Pankreatik kanal enjeksiyonu
Post ERCP pankreatit geçirme öyküsü	Pankreatik sfinkterotomi
Rekürren akut pankreatit geçirme öyküsü	Precut sfinkterotomi
Kronik pankreatit öyküsünün olmaması	Kontrast madde ile pankreatik asinerizasyon
Koledokolitiazis bulunmaması	Biliyer sfinktere balon dilatasyonu
Bilirubin değerlerinin normal olması	Odd sfinkter disfonksiyonu için pankreatik veya biliyer sfinkterotomi

2.3.3.1. Yüksek Riskli Hastalar

Birçok çalışma, post-ERCP pankreatitte hasta ve prosedürle ilişkili risk faktörlerini değerlendirmiştir. Geniş çalışma serilerinin en önemli sonuçlarından birisi, prosedür öncesi hastanın özelliklerinin yapılan endoskopik teknikler ve manevralar kadar önemli olduğudur.

ERCP işlemi uygulanan bayan hastalarda, multivaryasyonlu analizler ile değerlendirildiğinde, ERCP işlemi uygulanan erkek hastalara göre riskin 2,51 kat arttığı bulunmuştur ($p < 0.0002$) (2). Oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesinin, post-ERCP pankreatit gelişiminde riski arttırdığı görülmüştür. ERCP yapılmış 2347 hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada, oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesi olan 272 hastaya yapılan ERCP'nin 52'sinde (%19) pankreatit gelişmiştir. Diğer endikasyonlara bağlı ERCP yapılan 2075 hastanın ise 75 inde (% 3,6) pankreatit gelişmiştir. Ayrıca ciddi pankreatit oranı, oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesi olan hastalarda yüksek bulunmuştur (1).

Daha önce geçirilmiş post-ERCP pankreatit hikayesinin varlığı, pankreatit komplikasyonunun tekrarlamasında önemli bir risk artışı oluşturmaktadır. Prospektif iki büyük çalışmada, daha önce post-ERCP pankreatit geçirme hikayesinin post-ERCP pankreatitin gelişiminde bağımsız bir faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca, rekürren akut pankreatit hikayesi olan hastalarda post ERCP pankreatit insidansı % 16-% 23 arasında değişiklik göstermiştir (34,35).

2.3.3.2. Yüksek Riskli Endoskopik Teknikler

Post-ERCP pankreatit riskini artırdığı bilinen hastayla ilişkili multipl faktörlere ek olarak, multivaryasyonlu analizlerin gösterdiği geniş prospektif çalışmalarda kanıtlanmış birçok işlemle ilişkili risk faktörü vardır.

Pankreatit riskinde işleme bağlı faktörlerden en çok üzerinde durulanı kontrastın pankreatik duktusa enjeksiyonudur. Pankreas duktusuna yapılan enjeksiyon sayısı arttıkça bu risk artmaktadır. Geniş çok merkezli prospektif bir çalışmada iki ya da daha fazla pankreatik duktus enjeksiyonu yapılan hastaların % 16,8'inde pankreatit gelişmiştir (5). Bir meta analizde 6 çalışmada araştırılan toplam 4802 hastada pankreatik duktus enjeksiyonu yapılan hastaların % 3,27'sinde, enjeksiyon yapılmayan hastaların %1,6'sında pankreatit gelişmiştir ($p < 0.021$). Kanülasyonda zorluk olması (bu durum papillada travma yaratır) işlem komplikasyonları açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Bu risk başarısız her kanülasyon işlemiyle artmaktadır. Tek referans merkezindeki 1223 hastalık prospektif bir çalışmada, 5'den daha az kanülasyon işlemi yapılan hastaların % 9'unda, 20'den daha fazla kanülasyon işlemi yapılan hastaların % 14,9'unda pankreatit gelişmiştir (2,35).

Ön kesi sfinkterotomi işleminin post-ERCP pankreatit riskini artırdığı çok sayıda prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (1,4,36). Ayrıca, şüpheli oddi sfinkter disfonksiyonu olanlarda önkesi sfinkterotomi uygulandığında post-ERCP pankreatit oranı % 35,3, diğer endikasyonlar için ön kesi sfinkterotomi uygulandığında % 11,3 olmuştur. Şüpheli oddi sfinkter disfonksiyonu olanlarda ön kesi sfinkterotomi uygulaması % 25 oranında ciddi pankreatit seyrine neden olmuştur. Başka endikasyonlarda ön kesi sfinkterotomi yapıldığında bu hastaların sadece % 2'sinde ciddi seyir görülmüştür. Ön kesi sfinkterotomi işlemiyle ilgili yüksek oranların iki ana faktöre bağlı olduğu gösterilmiştir. Ön kesi tekniğinin, ödem ve pankreatik tıkanmaya yol açarak pankreatik sfinkter hasarına daha yüksek oranda neden olmuş olabileceği düşünülmektedir. İkinci faktör ise bu manevranın kanülasyon işleminin uzun sürmesinden sonra yapılıyor olmasıdır.

İntakt biliyer sfinktere balon dilatasyon uygulanması özellikle Avrupa ve Asya'da bazı merkezlerde yapılmaktadır. Bu işlem, sfinkterotomi uygulanmadan safra taşı ekstraksiyonunu sağlar. ABD'deki çok merkezli geniş bir çalışmada, intakt biliyer sfinktere uygulanan balon dilatasyon işleminin post-ERCP pankreatit için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, biliyer sfinktere balon dilatasyon uygulanan 31 hastanın 5'inde (% 16,1), balon dilatasyon uygulanmayan 1932 hastanın 126'sında pankreatit geliştiği görülmüştür (2). Post-ERCP pankreatitte, pankreatik sfinkterotominin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, pankreatik sfinkterotomi uygulanan hastaların % 29,8'inde, uygulanmayan hastaların % 5,3'ünde pankreatit geliştiği görülmüştür (2).

2.3.3.3. Post-ERCP Pankreatit Riskini Azaltan Endoskopik Teknikler

Pankreas ve biliyer endoskopide son 15 yıldaki ilerlemelerden biri post-ERCP pankreatitli hastalarda profilaktik transpapiller pankreatik kanala stent yerleştirilmesidir. Endoskopun direkt travmasının sebep olduğu oddi sfinkteri spazmı ve/veya ödematöz hemorajik papilla pankreas sıvısının akımını azaltarak pankreatik ödeme ve pankreatite sebep olmaktadır. Bu teoriden hareketle oddi sfinkter basıncını azaltmaya yönelik tedaviler post ERCP pankreatit riskini azaltmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Pankreatik kanala stent yerleştirilmesi pankreatik kanal obstruksiyonunun azaltarak pankreas hasarı

riskini azaltmaktadır. Post-ERCP pankreatit açısından yüksek riskli 74 hastalık bir çalışmada profilaktik stent yerleştirilip, yerleştirilmediği durumda ne olduğu gözlemlenmiş. Stent yerleştirilen 38 hastanın 2'sinde (% 5), yerleştirilmeyen 36 hastanın 10'unda (% 28) post-ERCP pankreatit görülmüş. Stent yerleştirilmeyen kontrol grubunda 3 kişide ciddi pankreatit görülmüş (37). Pankreatik stent yerleştirilmesinin potansiyel bir komplikasyonu pankreatik duktusun iatrojenik hasarındır. Çalışmalar, daha kısa süre bırakılsa dahi, pankreatik duktustaki stentlerin pankreatik duktusta daralmaya ve pankreatik parankimde değişikliklere yol açabildiğini göstermektedir.

Yüksek riskli hastalarda profilaktik pankreatik stent uygulamasına ek olarak pure-cut elektrocerrahi akım kullanılması sürekli akım kullananlara göre post ERCP pankreatit riskini azaltmaktadır. Ayrıca pankreatik sfinkter ve papillada meydana gelen termal hasarın pankreatik duktus akım obstruksiyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Pure-cut akım kullanılarak, çevredeki dokulara uygulanan termal hasar azaltılabilir. Kanama komplikasyonu riski bununla beraber pure-cut akımla artabilir (38).

Post-ERCP pankreatitte riskini azaltabilen başka bir teknik kılavuz tel tekniğidir. Bu teknikte kontrast enjeksiyonu öncesi safra kanalını kanüle etmek için yumuşak başlıklı kılavuz teli kullanılır. Ayrıca, bu teknik pankreatik duktusun ortasına kontrast enjekte edilmesini önler ve papillayı submukozal enjeksiyonlardan korur. İtalya'da 400 hastanın alındığı bir çalışmada bu hipotez doğrulanmıştır. Bu çalışmada, tüm ERCP'leri tek bir endoskopist yapmıştır. İki yüz hastanın olduğu bir gruba herhangi bir kontrast madde enjeksiyonu yapılmadan önce kılavuz tel kullanılarak sfinkterotomi yapılmış. İki yüz hastalıklı diğer grupta, safra kanalı standart teknikler kullanılarak sfinkterotomi ile kanüle edilmiş. Bu çalışmada, kılavuz tel tekniği kullanılan hastaların hiçbirinde pankreatit gelişmezken standart teknik uygulanan grupta 8 pankreatit vakası görülmüştür (39).

2.3.3.4. Farmakolojik Profilaksi

Post-ERCP pankreatit riskini ve şiddetini azaltmak için farmakolojik ajan bulma konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Post ERCP pankreatit gelişme riskini azaltan ilaçlar, pankreastaki inflamasyonun azaltılması, oddi sfinkter basıncının düşürülmesi, proteaz

aktivitesinin azaltılması, sistemik inflamasyonun baskılanması gibi etki mekanizmalarıyla etkili olabilmektedirler (40-43).

2.3.3.5. İnflamatuvar Cevabın Büyüklüğünü Etkileyen Faktörler

Post-ERCP pankreatit gelişmesinde rol oynayan hastaya, işleme ve operatöre bağlı faktörlerin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Klinisyenler aynı şartlarda ve benzer endoskopik prosedürler uygulanan hastalarda neden farklı klinik sonuçların görüldüğü saptayamamıştır. Ayrıca neden bazı hastaların pankreatiti sekelsiz atlatırken, bazı hastaların çoklu organ yetmezliğine girdiği anlaşılmamıştır. Bu cevabın bir kısmı pankreasa verilen hasarın farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Genetik duyarlılık gibi diğer durumlar, verilen strese karşı inflamatuvar cevabın büyüklüğünü değiştirebilir. Genetik varyasyonlar hastaların aynı fizyolojik strese farklı cevaplar vermesine neden olabilir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar obezite, alkol ve sigara kullanımının da post ERCP pankreatit gelişmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir (9,10). Obeziteye eşlik eden Tip 2 DM, dislipidemi gibi metabolik bozuklukların post ERCP pankreatit gelişimine etkileri bilinmemektedir.

2.4. Metabolik Faktörler ve Pankreatit

2.4.1. Obezite ve Pankreatit

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Obez bireylerdeki fazla yağlanma; kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen birçok önemli rahatsızlığa zemin hazırlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, akut pankreatitin ağır formunda prognoz açısından obesitenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ancak bu birlikteliğin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (44). Obez hastaların adipoz dokularından salgılanan ve adipokin denen inflamatuvar mediatörlerin pankreatit atağını ağırlaştırdığı ve komplikasyonlara sebep olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde adipositler inflamatuvar sitokinlerin tek kaynağı değildir. Adiposit doku makrofajlarının da inflamasyonun başlatılmasında önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir. Pankreatitte yağ nekrozu peripankreatik, mezenteryal ve

retroperitoneal alanlarda gözlenmektedir. Öte yandan pankreatik ve mezenterik yağ dokusu vasküler sistem ile yakın temas halindedir ve yağ nekrozunun görüldüğü bu alanlarda üretilen mediatörler kolayca kana karışarak uzak organlardaki inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna katkıda bulunabilir (45).

2.4.2. Dislipidemi ve Pankreatit

Dislipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Dislipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücresel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır. Lipid metabolizması bozukluklarından hipertrigliseridemi, akut pankreatitin önemli ancak sıklıkla gözardı edilebilen bir sebebidir. Tüm akut pankreatit olgularının % 3'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda trigliserid düzeylerinin 500 mg/ dl ve üzerinde olması akut pankreatit atağı için bir risk faktörü kabul edilmektedir. Pankreas lipazı pankreas içinde ve çevresinde yüksek miktarda bulunan trigliseridleri serbest yağ asitlerine dönüştürürler. Serbest yağ asitleri toksik maddelerdir ve asini hücrelerini ve kapillerleri tahrip ederek akut pankreatite yol açarlar (46). Familial hiperlipoproteinemi gibi durumlarda kanda şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin arttığı ve lipoproteinlerin pankreatik kapiller dolmasını bozup, pankreasta iskemi yaparak pankreatit atağını tetikledikleri düşünülmektedir (47).

2.4.3. Diyabetes Mellitus ve Pankreatit

Diyabetes Mellitus, (DM) pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin direnci sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Diyabetik hastalarla ilgili yapılan son dönem çalışmalar akut pankreatit insidansının diyabetiklerde non diyabetiklere göre önemli oranda artmış olduğunu göstermektedir. Diyabetik hastalarda dislipidemi, obezite, safra yolu patolojisi gibi komorbiditelerin ve antidiyabetik ilaçların akut pankreatit insidansını arttırdığı düşünülmektedir (48).

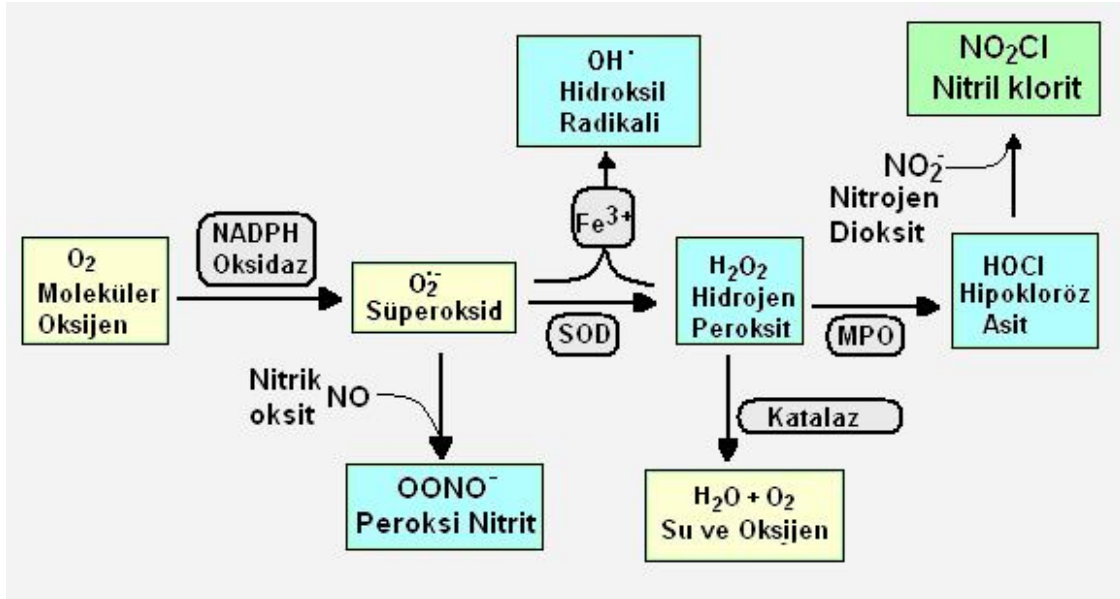
2.5. Oksidatif Stres ve Pankreatit

Oksidatif stres, serbest oksijen radikal üretimi (SOR) ve radikallerin ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulması sonucunda görülür. Dengenin bozulmasından fazla miktarda sentez edilen serbest oksijen radikalleri sorumludur. Hücrede SOR'un kaynağı çok çeşitlidir. Sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, sitokrom p-450 oksidaz, prostaglandin sentetaz ve fagositlerin membranında bulunan NADPH oksidaz kaynaklardan sadece bir bölümünü oluşturur. Oksijen radikalleri lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu baslatma yeteneğine sahip olup daha fazla reaktif ara ürün oluşumuna yol açar. Bunlar hücre ve dokuda hasar yaratıp membran üyelerini, proteinleri ve nükleik asitleri etkiler.

Oksidatif stresin insanlarda akut ve kronik pankreatit gelişim ve patogenezinin katıldığına dair çok sayıda bildiri mevcuttur. Bunlar içinde akut pankreatit patogenezinin en çok sorumlu tutulan ksantin oksidaz ve NADPH oksidazdır (11-12). NADPH oksidaz enziminin üretilen süperoksit, yarı ömrü oldukça kısa, zayıf mikrobisidal etkinliği olan bir serbest oksijen radikalidir. Süperoksit bir takım enzimatik reaksiyonlar sonrası daha toksik oksijen radikallerine dönüştürülerek hücre apoptozisinde görev alır (Şekil 1).

2.5.1. NADPH Oksidaz Enzimi

Klasik NADPH oksidaz, ilk olarak nötrofil gibi fagositlerde tanımlanmış ve bu enzimin yalnızca lökositlerde bulunduğu ve sadece konak savunmasında kullanıldığı düşünülmüştür. Son yirmi yılı aşkın süredir yapılan çalışmalar, benzer NADPH oksidazların geniş çeşitlilikte fagositik olmayan hücrelerde ve dokularda da bulunduğunu göstermiştir (13,14).



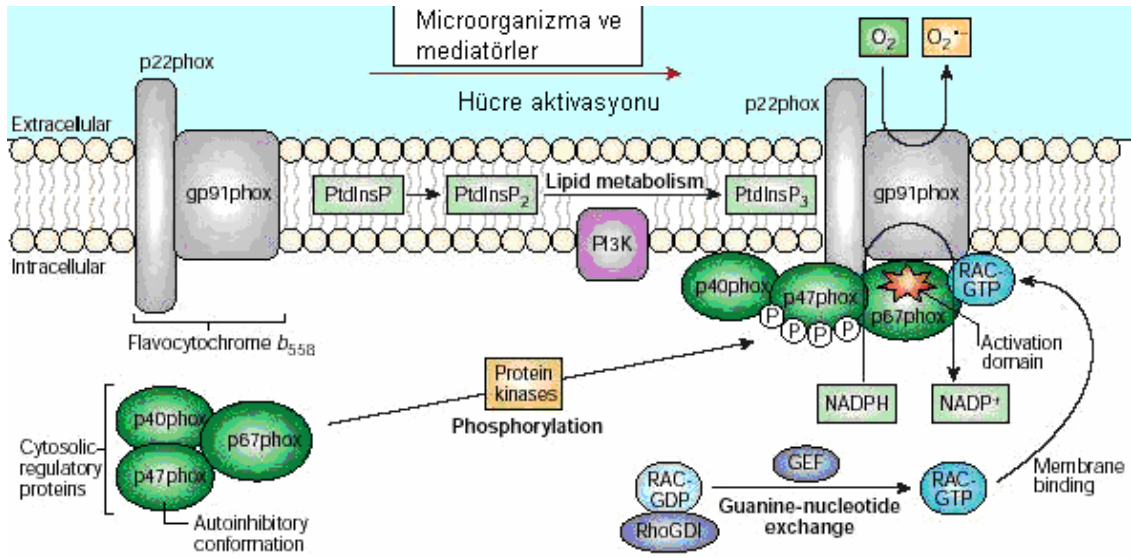
Sekil 1: Reaktif Oksijen Sentez Aşamaları

NADPH oksidaz sistemi plazma membranına bağlı enzimlerden biridir. Beş ana bileşeni vardır; p67phox, p40phox, p47phox, p22phox ve p91phox (Şekil 2). Membran ilişkili proteinler, gp91phox (phox: fagositik oksidaz) adlı bir büyük alt ünite ve flavositokrom b558 olarak da bilinen p22phox adlı bir küçük alt üniteden oluşurlar. P22phox küçük alt ünitesinde fagosit NADPH oksidazın tüm elektron transport aparatı bulunur ve bu sayede bu alt ünite membran boyunca elektron transportu için fiziksel bir iletim hattı olarak görev yapar. Buna ek olarak, sayıları üçü bulan sitozolik alt ünite p47phox, p67phox ve p40phox ve bir düşük moleküler kütleli G-Proteini (Rac2) bulunmaktadır. Dinlenme durumundaki bir fagositte, NADPH oksidaz kompleksi parçalanmış ve bileşenleri hücrenin farklı bölümlerine ayrılmıştır. Uyarımı takiben kompleksin sitozolik bileşenleri fagozom veya plazma membranına giderler ve işlev gören çok alt üniteli bir enzim kompleksi oluşturmak üzere integral membran proteinleri ile birleşirler (49).

2.5.2. P22phox Geni

On yılı aşkın bir süredir bilim camiası, NADPH oksidaz bileşenlerinden p22phox proteinini kodlayan gene özel ilgi göstermişlerdir, bu protein oksidazın işlevselliği için

elzem bir alt ünedir. p22phox'un, gp91phox'un homologları olan Nox proteinlerine bağlanması protein stabilizasyonunu sağlar. Altta yatan konseptte göre Nox proteinleri ve p22phox proteini yalnızca heterodimer olarak stabildir, çünkü monomerler proteozom tarafından indirgenirler. Bu konseptle uyumlu olarak, fagosit NADPH oksidazı için p22phox alt ünitesinin önemi, p22phox eksikliği bulunan KGH hastalarında saptanabilir Nox2 proteinlerinin bulunmadığının belirlenmesiyle ortaya çıkarılmıştır.



Şekil 2: NADPH oksidaz enzim aktivasyonu

İnsan p22phox'u kromozom 16'nın uzun kolu 24. pozisyonunda yer alan CYBA geni tarafından kodlanmıştır. Bu gen 8.5 kb kapsar ve yaklaşık 600 bp'lik açık okuma çerçevesi kodlayan altı ekzon ve beş introndan meydana gelir (50). P22phox geninin prometer ve ekzonik kısımlarında önemli sayıda genetik polimorfizimler raporlanmıştır, bunlardan bazıları gen ekspresyonunu ve NADPH oksidaz aktivasyonunu etkileme yetenekleri sayesinde kişiler arasındaki oksidatif strese belirgin fonksiyonel varyasyonlara yol açmaktadır. Ayrıca belirtilen polimorfizmlerden bazıları hipertansiyon, KAH (koroner arter hastalığı), serebrovasküler hastalık, diyabetik ve nondiyabetik nefropati gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (51-53).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tanımı ve Hasta Seçimi

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'nun 08.10.2009 tarihli ve Karar No: 8 sayılı numaralı onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Bu araştırmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde son 1,5 yıl içerisinde çeşitli endikasyonlarla tanı ve tedavi amaçlı ERCP işlemi yapılan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada post ERCP pankreatit gelişiminde obesite, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi metabolik hastalıkların ve genetik faktörlerden p22phox gen ekspresyonunun etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmaya akut biliyer pankreatit nedeni ile ERCP yapılan hastalar, stent değişimi amacıyla ERCP yapılan hastalar, teknik nedenlerden dolayı ampulla vaterinin görülemediği ve bu nedenle kanülasyonun yapılamadığı hastalar dahil edilmemiştir.

Hastalara ve yakınlarına gerekli bilgilendirme yapılmış olup onam formu imzalatılmış ve test için rutin kan örneklemeleri dışında işlem sonrası 3. saatte amilaz düzeyine bakmak için 2 cc kan alınacağı ifade edilmiştir. İşlem öncesi hastaların yaşı, cinsiyeti, ilaç kullanım öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, sistemik ve metabolik hastalık öyküsü sorgulanmış olup ERCP takip formuna kaydedildi. İşlemden önce rutin olarak bakılan tam kan sayımı, hemostaz testleri, amilaz, LDL Kolesterol, Trigliserid, Glukoz, ALT, AST, alkalin fosfataz, gama glutamik transpeptidaz ve bilirubin düzeyleri ERCP takip formuna kaydedildi. Hastaların işlem öncesi boy ve kiloları alınarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) dünya sağlık örgütünün kriterlerine göre; ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesi oranına bakılarak hesaplandı. Hastaların vücut kitle indeksleri dünya sağlık örgütü kriterlerine göre 4 gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksi 18,5'dan düşük olan hastalar zayıf, 18,5-25 arasında olan hastalar normal, 25-30 arasında olan hastalar kilolu, vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olanlar ise obez kabul edildi. Çalışma öncesi diyabet öyküsü olup tedavi alan ve işlem öncesi bakılan açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzerinde olan hastalar diyabetes mellitus olarak kabul edildi. Ulusal

Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporu (NCEP ATP III)'na göre trigliserid düzeyi 200 mg/ dl veya LDL düzeyi 160 mg/ dl üzerinde olan hastalar dislipidemik olarak kabul edildi. Tüm hastaların işlem sonrası 3. saat'te semptomlarına bakılmaksızın amilaz düzeyleri ölçüldü. Amilaz düzeyi yüksek ve karın ağrısı olan hastalar hospitalize edildi. Diğer hastalar işlem sonrası 24 saat içerisinde telefonla arandı. Pankreatit ile uyumlu karın ağrısı olan hastalar Acil polikliniğine yönlendirilerek karın muayeneleri yapıldı ve tekrar kan amilaz düzeylerine bakıldı. Pankreatit saptanan hastalar hospitalize edildi. Tüm veriler prospektif olarak kaydedildi.

Post ERCP pankreatit tanımı ve derecelendirmesi ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) kriterlerine göre yapıldı. ERCP sonrası 24 saat içerisinde yeni başlayan epigastrik bölgede lokalize, kuşak tarzında yayılabilen, pankreatit tarzında karın ağrısı ve 3 kattan fazla amilaz yüksekliği pankreatit olarak değerlendirildi. Hafif pankreatit, 2-3 günlük hastanede yatışı gerektirecek durumla karakterize idi. Orta dereceli pankreatit, 4-10 günlük hastanede yatışı gerektirecek, ciddi pankreatit ise 10 günden daha uzun süre yatışı veya pankreatitin lokal ve sistemik komplikasyonları için müdahale varlığını gerektirmekteydi. Hastalar hastanede yattıkları sürece izlendiler. Hastalar taburcu olduktan sonra geç komplikasyonlar açısından takip edilmedi ancak herhangi bir şikayet durumunda yeniden gastroenteroloji veya acil polikliniğine başvurmaları önerildi.

ERCP için çalışma kanalı 3.8 mm olan Olympus marka duodenoskop kullanıldı. Tüm vakalara propofol ve midazolam ile sedasyon uygulandı. Antiperistaltik ilaç olarak hyocine N-butyl bromide kullanıldı. Kanulasyon standart ERCP katateri ile veya sfinkterotom ile yapıldı. Bunlarla kanulasyon gerçekleştirilemeyen durumlarda iğne uçlu papillotom kullanıldı. ERCP sırasında, periampuller divertikül sayı ve lokalizasyonu, papilanın görünümü, kanulasyon için papillaya uygulanan girişim sayısı ve kanulasyon süresi, kanulasyonun hangi aksesuarla gerçekleştirildiği, ön kesi, pankreas kanulasyonu ve sayısı, işlem bittikten sonra pankreas kanalından opak maddenin boşalıp boşalmadığı, pankreas asinerizasyonu, ERCP tanısı, yapılan terapotik işlemler, işlemin tam veya kısmi başarısı veya başarısız oluş nedenleri, sedasyon miktarı kaydedildi. İşlem bittikten sonra hastalar sırtüstü yatırılıp; perforasyon, pankreas kanalının boşalma durumu, kalıntı taş ve biliyer drenaj açısından karın ve mediasten bölgesi floroskopi ile incelendi.

Tüm hastalarda yukarıda belirtilen işlem öncesi klinik ve laboratuvar parametreler, işlemle ilgili veriler ve işlem sonrası izlem bulguları oluşturulan standart formlara kaydedildi. Çalışma tamamlandıktan sonra formlardaki bilgiler SPSS 16.0 formatına dökülüp pankreatit görülen hastaların klinik, demografik, laboratuvar verileri, ERCP ile ilgili teknik detay ve ERCP bulguları incelendi.

Çalışmanın genetik kısmında ise ECRP uygulaması yapılmış ve pankreatit gelişmiş 50 hasta, ECRP uygulaması yapılmış ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiş 50 hasta ve ECRP uygulaması yapılmamış 50 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Bu hastalarda ve kontrol grubunda p22phox gen ekspresyon düzeylerine bakıldı.

3.2. Kan örneklerin alınması ve saklanması

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda rutin laboratuvar incelemeleri sırasında kan alınırken 5 ml EDTA'lı tüpe kan alındı ve hemen total RNA izolasyonu yapıldı. Çalışma sonrası elde edilen total RNA, cDNA'ya çevrildi ve bu şekilde -80 °C ısıda çalışma yapılana kadar saklandı.

3.2.1. RNA izolasyonu ve cDNA sentezi

Hastalardan alınan tam kan örneklerinden bekletilmeden total RNA izolasyonu kiti kullanılarak RNA izolasyonu yapıldı ve hemen cDNA sentez kiti kullanılarak AMV revers transkriptaz reaksiyonu ile cDNA eldesi yapıldı.

3.3. Real-Time PCR Yöntemi ile Gen İfadesinin Tayini

3.3.1. Örneklerin Hazırlanması

Gen ifadesinin ölçümü için sayımsal PCR yöntemi, mRNA üzerinden gerçekleştirilebilir. İstenilen dokudan çeşitli yöntemlerle tüm RNA elde edilir. RNA elde edilirken kullanılan yöntemlerde genellikle DNA bulaşığı saptanır. İki farklı örnek arasında gözlenen farklı değerler, örneklerin DNA bulaşıklık seviyeleri arasındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Bu nedenle elde edilen total RNA örnekleri DNase enzimi ile muamele edilerek DNA bulaşımı giderilmelidir. DNase enziminin cDNA sentezi öncesi ortamdan uzaklaştırılması da reaksiyon özgüllüğü açısından önemlidir. Elde edilen RNA'nın kalitesi

agaroz jel elektroforezi ile derişimi ise UV spektrofotometresiyle tespit edilebilir. Miktar tayininin başarılı olması, en çok RNA'nın kalitesine bağlıdır. Miktar tayini işlemi genellikle DNase enzimi ile işlemiş 1 µg total RNA üzerinden sentezlenen cDNA ile gerçekleştirilir. cDNA sentezi için Ters Transkriptaz PCR yöntemi kullanılır. Bu yöntemde özgün primerler ve 'Revers Transkriptaz' enzimi kullanılarak total RNA'dan cDNA elde edilir.

3.3.2. RNA izolasyonu

Kan örneklerinden RNA izolasyonu QIAamp RNA Blood Mini Kit izolasyon kiti kullanılarak yapıldı. 15ml'lik falcon tüplere örnek numuneden 1,5 ml. kan koyulur ve kanın 5 katı kadar Buffer EL eklenir. 10-15 dakika buzda inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan alındıktan sonra 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilir. Dipteki pellete dokunmadan üstteki kısım yavaşça dökülerek bu sefer ilk başta koyduğumuz örnek miktarınının 2 katı kadar Buffer EL koyup hafifçe vortex yapıp pelletin dağılması sağlanır. 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilir. Dipteki pellete dokunmadan üstteki kısım hafifçe dökülür. Daha önceden hazırlanan β mercapto ethanol solüsyonundan 600 µl eklenir. Pellet iyice sıvı hale gelinceye kadar pipetaj yapılır. Karışım spin kolonlara aktarılarak yüksek devirde 2 dakika santrifüj edilir. Üstteki filtreli olan spin kolon atılır alttaki karışımın olduğu collection tüpün içerisine ilk başta β mercapto ethanol solüsyonundan ne kadar konduysa o kadar % 70 lik alkol eklenir ve pipetaj ile karıştırılır. Daha sonra karışımdan 600 µl alarak beyaz renkli spin kolonlara aktarılır ve 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edilir alttaki sıvı kısmı dökülüp tekrardan kalan kısımda spin kolona aktarılır ve yine 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edilerek alttaki kısım atılıp spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alınır. Spin kolon üzerine 700 µl Buffer RW1 eklenir ve 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edilir alttaki kısım atılarak spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alınır. Spin kolon üzerine 500 µl Buffer RPE eklenir ve 10000 rpm de 15 saniye santrifüj edilir, alttaki kısım atılarak spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alınır. Spin kolon üzerine 500 µl Buffer RPE eklenir ve 12000 rpm de 3 dakika santrifüj edilir alttaki kısım atılarak spin kolonlar yeni 2 ml lik collection tüplere alınır. Spin kolona hiçbir şey koymadan boş olarak 14000 rpm de 1 dakika santrifüj edilir ve spin kolonlar 1,5 luk ependorf tüplere alınır. Spin kolon üzerine 40

μ l Rnase free water eklenir ve 10000 rpm de 1 dakika santrifüj edilir. Elde edilen RNA'nın kalitesi agaroz jel elektroforezi ile derişimi ise nanodrop spektrofotometresi ile ölçüldü.

3.3.3. Ters Transkriptaz PCR Yöntemi ile cDNA Eldesi

RNA örneklerinden cDNA sentezi Precision qScript Reverse Transcription kit kullanılarak yapıldı. Reaksiyon için qScript 10X reaksiyon tamponu, 10mM dNTP karışımı, 100mM DTT, RT primer, qScript RT enzim, örnek RNA ve distile su kullanılarak karışım hazırlanır. Karışım PCR cihazında 65 °C'de 10 dakika, 55 °C'de 20 dakika, 75 °C'de 15 dakika bekletilerek cDNA elde edilir. Elde edilen cDNA –20 °C'de çalışma yapılançaya kadar saklanır.

3.3.4. PCR Aşaması

Göreceli gen sayımında, çalışılacak her örnek için iki farklı karışım hazırlanır. Karışımlardan ilki "hamarat (house keeping) gen" adı verilen ifadesi sabit gen primerlerini içerirken, ikincisi ifadesi ölçülecek gene ait primerleri içerir. Yani tüm örnekler hem incelenecek genle hem de 'housekeeping gen'le çoğaltım yapılır. Bu ikinci örnek iç kontrol olarak da adlandırılmaktadır. PCR sonunda araştırılan genin değeri, iç kontrol genin değerinden çıkartılır ve bu fark delta ct (Δ CT) olarak ifade edilir. $2^{-\Delta$ CT} değeri araştırılan genin ekspresyon değeri olarak kabul edilir. PCR sonucu elde edilen ürünlerin gerçek PCR ürünü olup olmadığı "erime eğrisi" yöntemi ile kontrol edilmelidir. Erime ısı (T_m), bir çoğalma ürünü genin % 50'sinin denatüre olduğu sıcaklık değeridir ve bu değer genin dizisine ve % GC oranına bağlı olarak farklılık gösterir. Erime eğrisi yöntemi de bu özellikten yararlanarak, PCR sonunda elde edilen çoğalma eğrilerinin gen ürünü mü yoksa primer dimer ya da ortam kirliliğine bağlı bir eğri olup olmadığını belirler.

3.3.5. Primer ve Probların Tasarımı

Hedef genlerin ifade tayini için primer ve problar tasarlandı. Housekeeping gen için GAPDH geni kullanıldı.

3.3.6. Real-Time PCR Tepkimesi

PCR reaksiyonu için Qiagen Rotorgene 9600 real time PCR cihazı kullanıldı. Primer design Precision 2X qPCR mixi kullanılarak PCR yapıldı. p22phox per karimi için 10 µl Precision 2X qPCR mix, 1 µl p22phox Primer mix, 4 µl Rnase- free su kullanıldı. GAPDH PCR karışımı için 10 µl Precision 2X qPCR mix, 1 µl p22phox Primer mix, 4 µl Rnase- free su kullanıldı. Hazırlanan her bir mix her hasta için 15 µl 0.1 lik tüplere dağıtıldı üzerine 5 µl 50 ng' a sulandırılmış cDNA ilave edildi. 95 °C'de 10 dak, 50 siklus 15 sn. 95 °C, 60 sn 60 °C PCR şartlarına tabi tutuldu.

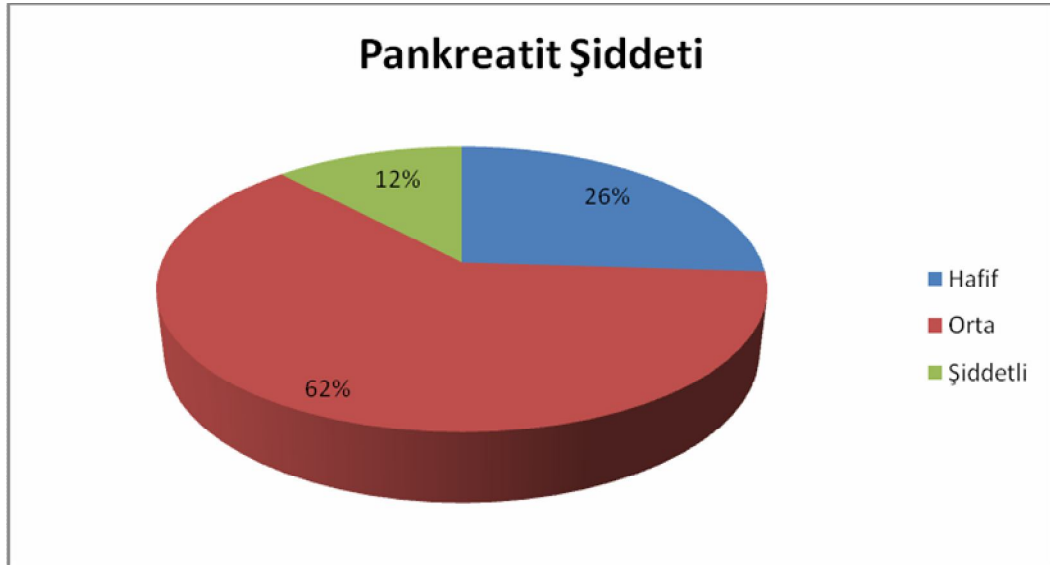
3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler ‘‘SPSS for Windows 16’’ programına aktarılarak değerlendirildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ANOVA yöntemleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile test edildi. Analiz sonuçları % 95 güven aralığında değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endoskopi Ünitesinde çeşitli terapötik ve diagnostik endikasyonlarla ERCP işlemi yapılan toplam 1329 hasta alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 789'u (% 59,4) kadın, 540'ı (% 40,6) erkek olup yaş ortalamaları $57,1 \pm 17,2$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen 1329 hastanın 51'inde post ERCP pankreatit gelişmiş olup, post ERCP pankreatit görülme oranı % 3,8 olarak bulundu. Pankreatit şiddetine göre hastalar hafif pankreatit, orta şiddetli pankreatit ve şiddetli pankreatit olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların 13'ünde (% 26) hafif pankreatit, 32'sinde (% 62) orta şiddetli pankreatit ve 6'sında (% 12) şiddetli pankreatit gelişti (Şekil 3).



Şekil 3: Post ERCP pankreatit gelişen hastaların pankreatit şiddeti

ERCP işlemi sonrası karın ağrısı olmayan hastalarda amilaz düzeyinde üç kattan fazla artış olması asemptomatik hiperamilazemi kabul edildi. Bu çalışmada asemptomatik hiperamilazemi görülme oranı % 8,1 olarak saptandı. İşlemden üç saat sonra hastaların amilaz düzeylerine bakıldı ve amilaz düzeyi ile post ERCP pankreatit ilişkisi araştırıldı. İşlem sonrası amilaz düzeyi yüksekliği ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.001). ERCP sonrası pankreatit gelişen hastaların 33'ü (% 65) kadın, 18'i (% 35) erkekti. Pankreatit gelişen hastaların yaş ortalaması 54±17,2 yıl iken pankreatit gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 57,3±17,2 yıl idi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde hastaların yaş dağılımı ve cinsiyet ayrımı ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.18, p=0.42). Çalışmaya alınan hastaların sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandığında pankreatit gelişen hastaların 9'u (% 17) sigara kullanmaktaydı. Pankreatit gelişmeyen hastaların ise 242'si (% 18) sigara kullanmaktaydı. Alkol kullanımı açısından hastalar değerlendirildiğinde, pankreatit gelişen grupta alkol kullanımı saptanmazken, pankreatit gelişmeyen grupta 22 (% 0,02) hasta alkol kullanmaktaydı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde hastaların sigara (p=0,81) ve alkol kullanımları (p=0,34) ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ERCP yapılan hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik özelliklerinin post ERCP pankreatit ile ilişkisi Tablo 3'de görülecektir.

Tablo 3: ERCP yapılan hastaların cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik özelliklerinin post ERCP pankreatit ile ilişkisi

	Post ERCP Pankreatit				Toplam n	Test
	Var		Yok			
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	33	65	756	59	789	X ² p= 0.42
Erkek	18	35	522	41	540	
Sigara öyküsü						
Var	9	17	242	19	251	X ² p= 0.81
Yok	42	83	1036	81	1078	
Alkol öyküsü						
Var	0	0	22	0,1	22	X ² p= 0.34
Yok	51	100	1256	99,9	1307	
Yaş ortalaması						
Erkek	51.00 ± 17.68		58.81 ± 15.83			X ² p= 0.18
Kadın	55.69±17.13		56.26±18.14			

Çalışmaya alınan hastaların 856'sına (% 64,3) koledokolitiazis, 83'üne (% 6,2) malign biliyer darlık, 54'üne (% 4,5) benign biliyer darlık, 85'ine (% 6,4) periampuller tümör, 121'ine (% 9,1) kolestaz, 60'ına (% 4,4) post op kaçak ve 70'ine (% 5,1) diğer (kronik pankreatit, safra yolu ile ilişkili kist hidatik, safra yolu fistülü) gibi endikasyonlarla ERCP yapılmıştır. Koledokolitiazis tanısıyla ERCP yapılan hastaların 38'inde (% 4) pankreatit gelişirken, malign biliyer darlıklı hastaların 3'ünde (% 3) , benign biliyer darlıklı hastaların 4'ünde (% 7), periampuller tümörlü hastaların 1'inde (% 1), kolestazlı hastaların 3'ünde (% 2), diğer endikasyonlu hastaların 2'sinde (% 3) post ERCP pankreatit gelişmiştir. Post op kaçak endikasyonu ile işlem yapılan hastalarda pankreatit gelişmemiştir. Çalışmaya alınan hastalarda ERCP endikasyonları ve pankreatit gelişme oranları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastalarda ERCP endikasyonları ve pankreatit gelişme oranları

ERCP Endikasyonları	Pankreatit gelişen hastalar	Toplam (N)
Koledokolitiazis	38 (% 4)	856
Malign biliyer darlık	3 (% 3)	83
Benign biliyer darlık	4 (% 7)	54
Periampuller karsinom	1 (% 1)	85
Kolestaz	3 (% 2)	121
Post-op kaçak	0 (% 0)	60
Diğer	2 (% 3)	70

Vücut kitle indeksi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki Tablo 5'de gösterilmiştir. Obez grupta pankreatit gelişme oranı diğer gruplara göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak bakıldığında hastaların VKİ' leri ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, aynı zamanda gruplar arasında da fark olmadığı tespit edildi (p=0.46).

Tablo 5: ERCP yapılan hastaların vücut kitle indeksi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki

VKİ	Pankreatit gelişen hastalar	(N)	(%)	X ² p= 0.46
<18,5 (Zayıf)	1	29	3,4	
18,5-25 (Normal)	12	352	3,4	
25-30 (Kilolu)	23	675	3,4	
>30 (Obez)	15	273	5,5	

Hastalar işlem öncesi bakılan lipid profillerine göre dislipidemi pozitif ve dislipidemi negatif hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki araştırıldı. Tablo 6’da dislipidemi ile post ERCP pankreatit ilişkisi verilmiştir. İşlem sonrası pankreatit gelişen hastaların trigliserid ortalaması 163,15±95,12 mg/ dl iken, pankreatit gelişmeyen hastaların trigliserid ortalaması 149,42±99,25 mg/ dl idi. Hastaların LDL değerlerine bakıldığında ise pankreatit gelişen hastaların LDL ortalaması 125,13±47,11 mg/ dl iken, pankreatit gelişmeyen hastaların LDL ortalaması 121,22±54,16 mg/ dl idi. Çalışmada dislipidemi pozitif olan hastaların sayısı 425 (% 32) iken, dislipidemi negatif olan hastaların sayısı ise 904 (% 68) idi. Dislipidemik hastaların 22’sinde (% 5,2) post ERCP pankreatit gelişirken, dislipidemi olmayan hastaların 29’unda (% 3,2) post ERCP pankreatit gelişti. İstatistiksel olarak bakıldığında ise dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0.08).

Tablo 6: ERCP yapılan hastalarda dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki

	Pankreatit gelişen hastalar	(N)	(%)	X ² p= 0.08
Dislipidemi (+)	22	425	5,4	
Dislipidemi (-)	29	904	3,2	
Toplam	51	1329		

Metabolik faktörlerden diyabet ile post ERCP pankreatit ilişkisine bakmak için hastalar diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Açlık kan şekeri 126 mg/ dl nin üzerinde olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 213’ünde (% 16) diyabet saptanırken, 1116 (% 84) hastada diyabet saptanmadı. İşlem sonrası pankreatit gelişen hastaların kan glukoz ortalaması 128,15±70,95 mg/ dl iken, pankreatit gelişmeyen hastaların kan glukoz ortalaması 118,45±57,84 mg/ dl idi. Diyabetik hastaların 16’sında (% 7,5) post ERCP pankreatit gelişirken, diyabetik olmayan hastaların 35’inde (% 3) post ERCP pankreatit gelişti. İstatistiksel olarak bakıldığında ise diyabet ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (p=0.002). Diyabet ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: ERCP yapılan hastalarda diyabet ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki

	Pankreatit gelişen hastalar	(N)	(%)	X ² p= 0.002
Diyabet (+)	16	213	7,5	
Diyabet (-)	35	1116	3	
Toplam	51	1329		

Diyabet ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanması üzerine diyabetin, post ERCP pankreatiti şiddetlendirip, şiddetlendirmedine bakıldı. Pankreatit gelişen hastalar pankreatit şiddetine göre hafif pankreatit (HP), orta şiddetli pankreatit (OP) ve şiddetli pankreatit (ŞP) olarak gruplara ayrıldı ve diyabet ile pankreatit şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildi. Diyabetik hastalarda şiddetli pankreatit oranı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak bakıldığında diyabet ile post ERCP pankreatit şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (p=0.39). Diyabet ile post ERCP pankreatit şiddeti arasındaki ilişki Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Post ERCP pankreatit şiddetiyle diyabet arasındaki ilişki

	HP	OP	ŞP	(N)	(%)	X ² p= 0.39
Diyabet (+)	5 (% 31)	8 (% 50)	3 (% 19)	16	100	
Diyabet (-)	8 (% 23)	24 (% 68)	3 (% 9)	35	100	

Diyabetik pankreatitli hastaların kan glukoz, Trigliserid, LDL ve VKİ diyabetik olmayan pankreatitli hastalarla karşılaştırıldı. Post ERCP pankreatit gelişen diyabetik hastaların kan glukoz ortalaması 199,43±89,17 mg/ dl iken, diyabetik olmayan pankreatitli hastaların kan glukoz ortalaması 95,57±20,26 mg/ dl saptandı. Pankreatit gelişen diyabetik hastaların trigliserid ortalaması 220,00±113,43 mg/ dl iken, diyabetik olmayan pankreatitli hastaların trigliserid ortalaması 95,57±20,26 mg/ dl saptandı. Diyabetik pankreatitli hastaların LDL ortalaması 129,81±52,94 mg/ dl iken, diyabetik olmayan pankreatitli hastaların LDL ortalaması 123,00±44,86 bulundu. Vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında, diyabetik pankreatitli hastaların VKİ ortalaması 29,06±3,51, diyabetik olmayan pankreatitli hastaların VKİ ortalaması 26,65±4,80 idi. İstatistiksel olarak bakıldığında ise diyabetik pankreatitli hastaların kan glukoz ve trigliserid ortalamaları diyabetik olmayan pankreatitli hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. Diyabetik pankreatitli hastaların kan glukoz, lipid profili ve VKİ ortalaması Tablo 9’da verilmiştir.

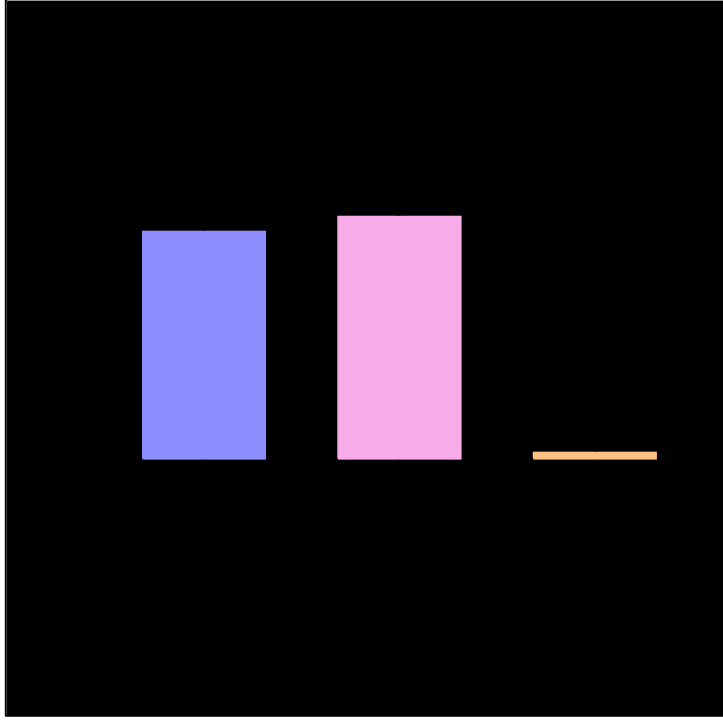
Tablo 9: Pankreatit gelişen diyabetik ve non diyabetik hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik Pankreatit (+)	Non diyabetik Pankreatit (+)
LDL (md/dl)	129,81±52,94	123,00±44,86
Trigliserit (mg/dl)	220,00±113,43	95,57 ±20,26
Glukoz (mg/dl)	199,43±89,17	95,57 ±20,26
VKİ (kg/m ²)	29,06 ±3,51	26,65 ±4,80

Çalışmanın genetik kısmında ise p22phox gen ekspresyonunun post ERCP pankreatit ile ilişkisini ortaya koymaya çalışıldı. Çalışmanın bu kısmında post ERCP pankreatit gelişen 50 hasta, ECRP işlemi yapılmış ve pankreatit gelişmemiş 50 hasta ve ECRP işlemi yapılmamış 50 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Bu hastalarda ve kontrol grubunda p22phox gen ekspresyonuna bakıldı. Hasta ve kontrol gruplarının p22phox gen ekspresyonları $2^{-\Delta CT}$ değeri olarak hesaplanmış olup, gen ekspresyon değerleri karşılaştırıldı. Post ERCP pankreatit gelişen grubun p22phox gen ekspresyon ortalaması 119,7±20,4 iken, ECRP yapıp pankreatit gelişmeyen grubun p22phox gen ekspresyon ortalaması 127,4±32,1 bulundu. ECRP yapılmayan ve herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kontrol grubunun p22phox gen ekspresyon ortalaması 6,6±1,9 olarak bulundu. İstatistiksel olarak bakıldığında gruplar arasında p22phox gen ekspresyonunda anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0.003). Alt grup analizlerine bakıldığında ECRP sonrası pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastaların, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p22phox gen ekspresyonu açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı (p=0.009 ve p=0.006). ECRP sonrası pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında ise pankreatit gelişmeyen grupta gen ekspresyonu daha fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.98). P22phox gen ekspresyonunun ECRP sonrası pankreatit gelişen ve gelişmeyen grupla, sağlıklı kontrol grubu arasındaki ilişki Tablo 10'da ve Şekil 4'de verilmiştir.

Tablo 10: p22phox gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuyla, ECRP yapıp pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen grupla karşılaştırılması

	Pankreatit (+)	Pankreatit (-)	Sağlıklı Kontrol	Anova p=0.003
p22phox düzeyi	119,7±20,4	127,4±32,1	6,6±1,9	



Şekil 4: P22phox gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuyla, ERCP sonrası pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen grupla ilişkisi

5. TARTIŞMA

Tanı ve tedavi amaçlı yapılan ERCP işleminden sonra karşılaşılan en önemli komplikasyonlardan birisi post ERCP pankreatittir. Birçok prospektif çalışmada post-ERCP pankreatit yüzdesi % 1,8-% 7,2 arasında değişmektedir (1-5). ERCP sonucu oluşan pankreatiti tetikleyen mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber birçok teori tanımlanmıştır. Farklı çalışmalarda tanımlanmış olan mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyolojik, alerjik ve termal mekanizmalardan hangisinin ya da hangilerinin pankreatite yol açtığına ve oluşan pankreatitin şiddetine etkilerine dair kesin kanıtlar yoktur (1,6-8). Post-ERCP pankreatit gelişimindeki mekanizmalara bakılmaksızın, hasar sonrası gelişen kaskad, diğer etyolojilere bağlı pankreatitlerdeki gibi aynıdır. İlk hasarın, pankreasın otosindirimine ve asiner hücre sekresyonunda azalmaya neden olan proteolitik enzimlerin prematür aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada 1329 hastanın 51'inde post ERCP pankreatit gelişmiş olup, post ERCP pankreatit oranı % 3,8 olarak bulundu. Pankreatit oranı diğer çalışmalardaki post ERCP pankreatit görülme oranıyla benzerdi. Hastaların demografik özelliklerinden cinsiyet ile pankreatit arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ERCP sonrası pankreatit gelişen hastaların 33'ü (% 65) kadın, 18'i (% 35) erkekti. Pankreatit gelişen hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmasına rağmen istatistiksel olarak değerlendirildiğinde cinsiyet ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0.42$). Hasta kaynaklı risk faktörlerinden kabul edilen kadın cinsiyet, birçok çalışmada pankreatit riskini artırmaktadır (1-3). Bu çalışmada ise kadın cinsiyet ile pankreatit gelişmesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni çalışmaya alınan hastaların büyük kısmının da kadın olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Yapılan çalışmalar genç yaş grubunda olmanın post ERCP pankreatit riskini artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada yaş ile pankreatit arasındaki ilişkiye bakıldığında pankreatit gelişen hastaların yaş ortalaması $54\pm 17,2$ yıl iken pankreatit gelişmeyen hastaların yaş ortalaması $57,3\pm 17,2$ yıl idi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması ise $57,18 \pm 17,28$ yıl idi. Pankreatit gelişen hastalar daha genç olmalarına rağmen, istatistiksel olarak değerlendirildiğinde yaş ile pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.18$). ERCP işlemi yapılan hasta popülasyonunun yaşlı olması ve pankreatit gelişen hasta sayısının az olması bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir.

Obezite vücut yağ oranının artması sonucunda ortaya çıkan metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Obezitenin; hipertansiyon, Tip 2 DM, dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve belirli tipteki (kolon, meme, safra kesesi) kanserlere yakalanma risklerini artırdığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, obezite ile akut pankreatit arasında prognoz açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Pankreatitin ağır formunda prognoz açısından obesitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu birlikteliğin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (25,54). Öne sürülen hipotezlerden bir tanesi obez bireylerin pankreas çevresi yağ dokularındaki adipositlerden salgılanan inflamatuvar mediatörlerin (adipokinler) proinflamatuvar bir durum oluşturdukları ve pankreatiti şiddetlendirdikleri düşünülmektedir. Bu hipotezi doğrulamak için bazı çalışmalar yapılmıştır (55). Sempere ve arkadaşlarının (56) yapmış oldukları çalışma, obesitenin ve santral yağ dağılımının daha büyük sistemik inflamatuvar yanıt oluşturduğu ve akut pankreatiti şiddetlendirdiğini göstermiştir.

Akut pankreatitte çalışılan primer adipokinler; adiponektin, leptin, visfatin, resistin, adipoz ilişkili MCP-1, TNF alfa ve IL-6 dir. Bu yeni bilgiler bazı adipokinlerin akut pankreatite yatkınlık ve akut pankreatit şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (55). Bu faktörlerin etkisini önleyecek spesifik bir tedavi olmasa da yüksek riskin farkında olmak optimal tedavinin yönetimi açısından önemli olacaktır. Obezite ile şiddetli pankreatit gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayan hipotezlerden diğeri ise obez hastaların pankreas içinde veya komşuluğunda nekrozun görüldüğü abartılı yağ dokusunun birikmesidir. Nekrotik yağ dokusunun inflamasyonu daha da artırdığı ve idame ettirdiği düşünülmektedir. Franco-Pons ve arkadaşlarının (45) yaptıkları çalışmada farelerde taurochlotatla indüklenen akut pankreatit sırasında beyaz yağ dokusundan salgılanan inflamatuvar mediatörlerin sistemik inflamasyonu ilerletebileceği test edilmiştir. Bu çalışmada nekrotik olan ve nekrotik olmayan yağ dokusundan TNF alfa, İNOS,

adiponektin, IL-10, salgılanımı değerlendirilmiştir. Bu bölgelerde TNF alfa ve İNOS salgılanımında artış, IL-10 un salgılanmasında ise azalma gözlemlenmiştir. Bu arada adipokin düzeyinde ise orta derecede, ılımlı bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmada özellikle yağ nekrozu alanlarının inflamatuvar mediatörler için önemli bir kaynak olduğu bulunmuştur. Frossard ve arkadaşlarının (44) yazmış oldukları bir makalede obez hastaların pankreas mikro sirkülasyonunun obez olmayanlara göre yavaş olabileceği ve bunun da pankreasta iskemik hasar oluşturup komplikasyonları artırabileceği öne sürülmüştür. Obez hastalardaki göğüs duvarı ve diyafragma hareketlerinin kısıtlı oluşu, ventilasyon perfüzyon dengesini bozarak inspiratuar kapasiteyi azaltmaktadır. Obeziteye bağlı ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulması hipoksemiye sebep olup pankreasın oksijenizasyonunu azaltmaktadır. Böylece pankreasta oluşan iskemi hasar gelişmesine sebep olabilmektedir. Ayrıca obesiteye bağlı gelişen karaciğer yetmezliğinin pankreatitli hastalarda oluşan inflamatuvar sitokinleri detoksifiye edemeyişinin de pankreatiti şiddetlendirebildiği düşünülmektedir (44).

Yapılan çalışmalar obezitenin akut pankreatit için kötü prognostik faktörler arasında olduğunu göstermiştir. Fakat obezite ile ERCP sonrası gelişen pankreatit arasındaki ilişki çok iyi bilinmemektedir. Deenadayalu ve arkadaşlarının yaptığı post ERCP pankreatit ve obesite arasındaki ilişkiyi araştıran çok merkezli retrospektif çalışma dışında bu konuda herhangi bir çalışma yapılmamıştır (9). Bu çalışma Sherman ve arkadaşlarının (8) profilaktik steroid uygulamasının post ERCP pankreatit gelişim sıklığını ve şiddetini azaltıp azaltmadığını göstermek için yaptıkları çok merkezli, prospektif çalışmanın verileri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada toplam 15 merkezde tanı ve tedavi amaçlı ERCP yapılan 1115 hastanın 964 tanesinin vücut kitle indeksine ulaşılmıştır. Hastalar vücut kitle indeksleri; < 20, 20-25, 25-30 ve > 30 olmak üzere ve nihayetinde vücut kitle indeksi > 30 ve < 30 olarak gruplara ayrılmış. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalar obez olarak kabul edilmiş. Bu hastalarda vücut kitle indeksi ile post ERCP pankreatit gelişimi arasındaki ilişkiye bakılmış. Vücut kitle indeksi > 30 olan grup ile vücut kitle indeksi < 30 olan grup arasında pankreatit gelişimi açısından farklı bazı risk faktörleri mevcutmuş. VKİ 30'dan büyük olan grupta bayanların fazla olması, daha genç bir grup olması, daha az kronik pankreatit olması, daha az pankreatik kanal injeksiyonu yapılması gibi faktörler iki

grup arasında farklı saptanmış. Bu çalışmada gruplar arasında post ERCP pankreatit gelişimi ve gelişen pankreatitin ciddiyeti açısından herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmada VKİ 20-25 arasında olanlarda pankreatit gelişimi en fazla görülmüştür. Ve bakıldığı zaman VKİ'i 30'un altında olanlarda VKİ'i 30'un üstündekilere göre post ERCP pankreatit gelişme riski daha fazladır. Ayrıca VKİ'i 30'un üzerinde olanlarda ciddi pankreatit gelişme riski non obez gruba göre daha fazla değildir. Bu çalışmayı sınırlandıran faktörler arasında; ciddi post ERCP pankreatit gelişen grubun hasta sayısının az olması, gruplar arasında post ERCP pankreatit gelişimi açısından risk faktörlerinde farklar olması, daha önceki profilaktik steroid kullanımı ve çalışmadaki tüm hastaların vücut kitle indekslerinin dökümanete edilememesi sayılabilir.

Yapmış olduğumuz çalışma prospektif bir çalışma olup, obezite ile post ERCP pankreatit ilişkisini araştıran, hasta sayısının en fazla olduğu çalışmadır. Vücut kitle indeksi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişkiyi belirlemek için hastaları dünya sağlık örgütü kriterlerine göre 4 gruba ayrıldı. VKİ'si 18,5'dan düşük olan hastaların sadece 1 tanesinde (% 3,4) pankreatit gelişirken, VKİ'si 18,5-25 arasında olan hastaların 12'sinde (% 3,4), VKİ'si 25-30 arasında olan hastaların 23'ünde (% 3,4), VKİ'si 30'un üzerinde olan hastaların ise 15'inde (% 5,5) post ERCP pankreatit gelişti. Obez grupta post ERCP pankreatit görülme oranı daha fazla olmakla birlikte, istatistiksel olarak bakıldığında hastaların VKİ'leri ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, aynı zamanda gruplar arasında da fark olmadığı tespit edildi ($p= 0.46$). Çalışmadaki pankreatit gelişen hasta sayısının az olması ve gruplar arasındaki post ERCP pankreatit gelişimi açısından diğer risk faktörlerinin değerlendirilmemiş olması bu çalışmanın eksik yanlarını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada obez hastalarda post ERCP pankreatit gelişme oranı artmasına rağmen istatistiksel olarak pankreatit ve obezite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat obezitenin akut pankreatit ve ciddi pankreatit gelişmesinde risk faktörü olduğu aşikârdır. Bu çalışmada obezitenin akut pankreatitteki rolünün post ERCP pankreatitteki kadar etkili olmamasının nedeni tam açık değildir. Post ERCP pankreatit patofizyolojisinin multifaktöryel olması belki de sonuçları farklı kılmıştır. Bu patofizyolojinin içinde mekanik, kimyasal, hidrostatik, termal, enzimatik, mikrobiyolojik, alerjik ve immunolojik

birçok değişken bulunmaktadır. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için çok hasta sayılı, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lipid metabolizması bozukluklarından hipertrigliseridemi, akut pankreatitin önemli ancak sıklıkla göz ardı edilebilen bir sebebidir. Tüm akut pankreatit olgularının % 3'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda trigliserid düzeylerinin 500 mg/ dl ve üzerinde olması akut pankreatit atağı için bir risk faktörü kabul edilmektedir. Birçok olgu sunumu ve çalışmada hipertrigliseridemi ve akut pankreatit arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (46,47). Şimdiye kadar post ERCP pankreatit ile lipid metabolizması bozukluğu arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada hipertrigliseridemi durumunda pankreatik lipaz tarafından şilomikronların yıkılmasıyla açığa çıkan serbest yağ asitlerinin asiner hücrelere toksik etki yaparak ve pankreatik kapillerleri tahrip ederek post ERCP pankreatite katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Ayrıca LDL yüksekliği olan hastaların damarlarının intima tabakası altında lipid birikimi sonucu oluşan vasküler bozukluğun pankreas beslenmesini bozarak post ERCP pankreatite katkıda bulunabileceği düşünüldü. Bu çalışmada dislipideminin endotel disfonksiyonu yaparak pankreas mikrosirkülasyonunu bozduğu ve böylece post ERCP pankreatit gelişimine katkıda bulunduğu hipotezinden yola çıkarak LDL ve trigliserid yüksekliğiyle post ERCP pankreatit arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların lipid profil düzeylerine bakılarak açlık trigliserid düzeyi 200 mg/ dl'nin veya LDL düzeyi 160 mg/ dl'nin üzerinde olan hastalar dislipidemik kabul edildi. Dislipidemik hastaların 22'sinde (% 5,2) post ERCP pankreatit gelişirken, dislipidemi olmayan hastaların 29'unda (% 3,2) post ERCP pankreatit gelişti. İstatistiksel olarak bakıldığında ise dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,08$). Dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmasa da dislipidemik hastalarda, dislipidemik olmayanlara göre pankreatit riskinin arttığını görmekteyiz. Çalışmaya dahil edilen hastaların lipid profillerinin ortalamalarının çok da yüksek olmadığı ve pankreatit gelişen hasta sayısının az olduğu görülmektedir. Buna bağlı olarak dislipidemi ile post ERCP arasında anlamlı ilişki saptanmamış olabilir. Dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk ve tek çalışmanın bu çalışma olması çalışmanın

önemini göstermektedir. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için çok hasta sayılı, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada diyabet ile post ERCP pankreatit arasındaki ilişki de incelendi. Diyabetin safra yolu hastalıkları için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar diyabetik hastalarda akut pankreatit insidansının da artmış olduğunu göstermektedir. Diyabetik hastalarda pankreatit sıklığının artmasının nedeni bu hastalarda hipertrigliseridemi, obezite ve safra taşı hastalıkları gibi komorbid durumların artmasına bağlanmaktadır. Noel ve arkadaşlarının (48) yapmış olduğu retrospektif bir kohort çalışmada Tip 2 DM hastalarındaki pankreatit sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışma diyabetik hastalarda akut pankreatit gelişme riskinin diyabetik olmayanlara göre 2.83 kat arttığını göstermiştir. Genç diyabetik hastalarda riskin daha da arttığı bulunmuştur. Bu çalışmada pankreatit riski diyabetik erkeklerde non diyabetik erkeklere göre 3 kat artmıştır. Kadınlarda ise bu oran 2.8 dir. Ayrıca çalışmada diyabetik hastalarda non diyabetiklere göre biliyer hastalık 1.9 kat daha fazla saptanmıştır.

Girman ve arkadaşlarının (57) yaptıkları benzer bir çalışmada ise genel uygulama araştırma veri tabanı bilgileri kullanılarak diyabetik hastalardaki akut pankreatit insidansına ve riskine bakılmış. Bu çalışmada 2003-2007 yılları arasında 148903 Tip 2 DM li hastadan 301'i ve 3 milyon Tip 2 DM olmayan hastadan 2434'ü akut pankreatit geçirmiş. Bu oran karşılaştırıldığında Tip 2 DM li hastaların akut pankreatit için daha yüksek risk taşıdığı görülmüş. Diyabetik hastalarda tütün ve alkol kullanımı ve komorbid durumların fazlalığı dikkat çekmiş. Bu şartlar eşitlendiğinde bile Tip 2 DM li hastalarda risk artışı hala mevcutmuş. Çalışma boyunca görülmüştür ki Tip 2 DM li hastalarda akut pankreatit gelişme riski 2,89 kat artmıştır. Diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetiklerin pankreatite neden olduklarına dair birçok olgu sunumu ve çalışma bulunmaktadır. Bu ilaçların diyabetik hatalarda pankreatit sıklığını artırdığı düşünülmektedir (58,59).

Post ERCP pankreatit ile diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Yapılan bu çalışmada diyabet ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.002). Diyabetik hastaların 16'sında (% 7,5) post ERCP pankreatit gelişirken, diyabetik olmayan hastaların 35'inde (% 3) post ERCP pankreatit gelişti. Diyabetik hastalardaki kan şekeri yüksekliği değişik mekanizmalarla organ

disfonksiyonunu artırmaktadır. Pankreatit gelişen diyabetik hastaların kan şekeri, trigliserid ve VKİ ortalamasının normalden yüksek olması bu hastalarda reaktif oksijen radikallerin üretiminin artması, endotel disfonksiyonu, hücre adezyonun moleküllerinin artması, koagülasyonun uyarılması, nükleer kappa beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarımını artıran nükleer transkript faktörlerinin artmasını sağlayarak pankreatit gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Akut pankreatitte erken hipergliseminin atağın şiddetli geçmesinde önemli bir prognostik faktördür (60). Çalışmaya alınan diyabetik pankreatitli hastaların kan şekerlerinin non diyabetik pankreatiklere göre daha yüksek olduğunu vurgulamıştık. Bundan yola çıkarak diyabet ile post ERCP pankreatit şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Diyabetli hastalarda, diyabetik olmayanlara göre şiddetli pankreatit oranı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak bakıldığında diyabet ile post ERCP pankreatit şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p=0.39$).

Diyabetik hastalardaki hipertrigliseridemi, obezite gibi komorbid durumların endotel disfonksiyonu oluşturarak, reaktif oksijen radikalleri üretimini artırarak, pankreatik mikrosirkülasyonu bozduğunu böylece; ERCP sırasında uygulanan travma ve strese karşı pankreas korunmasının bozulduğunu ve pankreatit gelişimine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma literatürde post ERCP pankreatit ve diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk ve tek çalışma olması nedeniyle önemlidir. Pankreatit gelişen hasta sayısının az olması ve diyabetik hastalarla, diyabetik olmayan hastalar arasındaki post ERCP pankreatit gelişimi açısından diğer risk faktörlerinin değerlendirilmemiş olması bizim çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

Klinisyenler aynı şartlarda ve benzer endoskopik prosedürler uygulanan hastalarda neden farklı klinik sonuçların görüldüğünü saptayamamıştır. Ayrıca neden bazı hastaların pankreatiti sekelsiz atlatırken, bazı hastaların çoklu organ yetmezliğine girdiği anlaşılmamıştır. Bu cevabın bir kısmı pankreasa verilen hasarın farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Genetik duyarlılık gibi diğer durumlar, verilen strese karşı inflamatuvar cevabın büyüklüğünü değiştirebilir. Genetik varyasyonlar hastaların aynı fizyolojik strese farklı cevaplar vermesine neden olabilir. Klinisyenler ciddi inflamatuvar cevabın olduğu akut pankreatitin gelişiminde artmış riske neden olabilen genetik varyasyonları görmeye başladılar. Türkiyeden Özhan ve arkadaşlarının (61) yapmış

oldukları bir çalışma akut pankreatitli hastalarda tümör nekroz faktör alfa gen polimorfizimini değerlendirmiştir. Tümör nekroz faktör alfa geninin promoter bölgesinde bulunan (pozisyon -308 ve pozisyon -238) iki polimorfizm PCR tekniği kullanılarak akut pankreatitli 103 ve sağlıklı 92 hastada çalışılmış. Bu çalışmada TNF alfa polimorfizmlerinin sıklığı hafif ve şiddetli pankreatitli hastaların ikisinde de benzer bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı gruptaki sonuçlar da pankreatitli grupla benzer bulunmuştur. Güncel bir araştırmada monosit kemotaktik protein-1 olarak adlandırılan ve erken inflamatuvar cevap için bulunan bir sitokinin promoter bölgesindeki yaygın bir polimorfizm, ciddi akut pankreatit gelişiminde artmış riske neden olmaktadır. Araştırmada ciddi akut pankreatit gelişen insanlarda monosit kemotaktik protein 1 genindeki 2518 G alelindeki G/G ya da G/A genotipinin yüksek frekansı görüldü. Ek olarak AA genotipli hastalar ciddi akut pankreatit gelişiminde düşük riske sahip olduğu gözlemlendi (62). Bu bulgular temelinde Pittsburgh Üniversitesinde araştırmacılar post ERCP pankreatit ciddiyetini gösteren çalışma adı altında prospektif bir araştırma yaptılar. MCP-1 geninin post ERCP pankreatit gelişiminde risk oluşturup oluşturmadığına baktılar (6).

Oksidatif stresin insanlarda akut ve kronik pankreatit gelişim ve patogeneze katıldığına dair çok sayıda bildiri mevcuttur (11,12). Serbest oksijen radikallerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin post ERCP pankreatitte doku hasarının oluşmasında ve pankreatik mikrosirkülasyonun bozulmasında etkilerinin olabileceği düşünmekteyiz. P22phox geninin promoter ve ekzonik kısımlarında önemli sayıda genetik polimorfizimler raporlanmıştır, bunlardan bazıları gen ekspresyonunu ve NADPH oksidaz aktivasyonunu etkileme yetenekleri sayesinde kişiler arasındaki oksidatif strese belirgin fonksiyonel varyasyonlara yol açmaktadır (51-53). Bu çalışmada oksidatif stresin kaynaklarından olan ve hücre membranında bulunan NADPH oksidaz enziminin bir subuniti olan p22phox proteinini kodlayan p22phox gen ekspresyonu ile post ERCP pankreatit arasında ilişki araştırıldı. P22phox gen ekspresyonunun artması serbest oksijen radikallerinden süperoksit radikali oluşumunu artırarak post ERCP pankreatit gelişimine ve pankreatit şiddetine katkıda bulunabileceği düşünüldü. Bu hipotezden yola çıkarak çalışmanın bu kısmında ERCP sonrası pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen hastalarda p22phox gen ekspresyonu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak bakıldığında

p22phox gen ekspresyonunun her üç grup arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p=0.006$). Alt grup analizlerinde ise ERCP sonrası pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastaların, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.009$, $p=0.006$). ERCP sonrası pankreatit gelişen ve pankreatit gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.94$). Bu çalışma p22phox gen ekspresyonunun ERCP yapılan hastalarda arttığını gösterdi. P22phox gen ekspresyonu ile pankreatit arasında ilişki saptanmadı. ERCP işlemi boyunca devam eden stres ve travmanın işlem yapılan hastalardaki p22phox gen ekspresyonunu artırdığı düşünüldü. Bu çalışma oksidatif stresin kaynaklarından biri olan p22phox gen ekspresyonu ile post ERCP pankreatit ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Hasta sayısının az olması ve p22phox gen ekspresyon düzeyinin serumdan çalışılmış olması çalışmanın eksik yanlarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak post ERCP pankreatit ERCP işleminden sonra karşılaşılan en önemli komplikasyonlardan birisidir. Literatürde post ERCP pankreatitle ilgili yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bu çalışma post ERCP pankreatit gelişiminde metabolik ve genetik faktörlerin etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Bu çalışmada diyabet ile post ERCP pankreatit arasında yakın bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Dislipidemi ve obezite bu çalışmaya göre post ERCP pankreatit riskini bir miktar artırmıştır, ancak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. ERCP işlemi yapılan hastalarda genel anlamda p22phox gen ekspresyonu artmıştır. P22phox gen ekspresyonu post ERCP pankreatit gelişiminde etkili bulunmamıştır. Diyabetik, dislipidemik ve obez hastalar post ERCP pankreatit için işlem sonrası daha yakın takip edilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Post ERCP pankreatit gelişiminde metabolik faktörlerin ve genetik faktörlerin etkisini araştıran bu çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

1. Bu çalışmada post ERCP pankreatit görülme oranı % 3,8 iken, asemptomatik hiperamilazemi görülme oranı % 8,1'dir.
2. İşlemden üç saat sonraki amilaz düzeyi yüksekliği ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.001$).
3. Diyabet ile post ERCP pankreatit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$).
4. Diyabetik hastalarda şiddetli pankreatit oranı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak bakıldığında diyabet ile post ERCP pankreatit şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p=0.39$).
5. Dislipidemik hastalarda post ERCP pankreatit oranı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak bakıldığında dislipidemi ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.08$).
6. Obez hastalarda post ERCP pankreatit oranı obez olmayanlara göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak bakıldığında hastaların VKİ' leri ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p=0.46$).

7. ERCP işleminin genel anlamda p22phox gen ekspresyon düzeyini arttırdığı düşünöldü, fakat p22phox gen ekspresyonu ile post ERCP pankreatit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.98).

8. Diyabetik, dislipidemik ve obez hastalar post ERCP pankreatit gelişimi için işlem sonrası daha yakın takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ. et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335:909–918.
2. Freman ML, Disario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ. et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:425-434.
3. Sherman S, Hawes RH, Rathgaber SW, Uzer MF, Smith MT, Khusro QE. et al. Post-ERCP pancreatitis: randomized, prospective study comparing a low-and high-osmolality contrast agent. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:422–427.
4. Masci E, Totti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M. et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:417-423.
5. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J. et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:139-147.
6. Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36 :259-276.
7. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004;59:8–14.
8. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J. et al. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenterstudy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:23–29.

9. Deenadayalu VP, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J. et al. Does obesity confer an increased risk and/or more severe course of post-ERCP pancreatitis?: A retrospective, multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1103-1009.
10. Debenedet AT, Raghunathan TE, Wing JJ, Wamsteker EJ, Dimagno MJ. Alcohol use and cigarette smoking as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:353-358.
11. Schoenberg MH, Büchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol.* 1994;41:313–319.
12. Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, Halangk W, Luthen R, Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46:2736-2750.
13. Brandes RP and Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc. Res.* 2005;65;16–27.
14. Bedard K and Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007;87;245–313.
15. Ding H, Aljofan M, Triggle CR. Oxidative stress and increased eNOS and NADPH oxidase expression in mouse microvessel endothelial cells. *J Cell Physiol.* 2007;212:682-689.
16. Bollen TL, Van Santvoort HC, Besselink MG, Van LeeuwenMS, Horvath KD, Freeny PC. et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg.* 2008;95:6-21.
17. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M. et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history and outcome predictors in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:10-24.
18. Menecier D, Pons F, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Harnois F. et al. Incidence and severity of non alcoholic and non biliary pancreatitis in a gastroenterology department. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:664-667.

19. Gislason H, Horn A, Hoem D, Andren-Sanberg A, Imslund AK, Soreide O. et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg.* 2004;93:29-33.
20. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P. Pathophysiology of Acute Pancreatitis. *Pancreatology.* 2005;5:132–144.
21. Saluja AK, Steer MLP. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion.* 1999;60:27-33.
22. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5043-5051.
23. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP.* 2005;6:438-444.
24. Pavlitis TE, Pavlitis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9:482-486.
25. Evans AC, Papachristou GI, Whitcomb DC. Obesity and the risk of severe acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56:169-179.
26. Lankisch PG. Treatment of acute pancreatitis: an attempted historical review. *Pancreatology.* 2010;10:134-41.
27. Wu BU, Conwell DL. Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:83-90.
28. NIH state of the science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19:1-26.
29. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA. et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:1-8.

30. Shimizu S, Kutsumi H, Fujimoto S, Kawai K. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 1999;31:74-79.
31. Silveira ML, Seamon MJ, Porshinsky B, Prosciak MP, Doraiswamy VA, Wang CF. et al. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:73-82.
32. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography *Rev Gastroenterol Disord*. 2002;2:147-168.
33. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:383-393.
34. Chistoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient related and operative risk factors. *Endoscopy*. 2002; 34: 286-292.
35. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H. et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:652-656.
36. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2003;35:830-834.
37. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. et al. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:291-294.
38. Elta GH, Barnett JL, Wille RT, Brown KA, Chey WD, Scheiman JM. Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:149-153.
39. Lella F, Bognolo F, Colombo E, Bonassi U. A simple way of avoiding post ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:830-834.

40. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8:11–16.
41. Lee KT, Lee DH, Yoo BM. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial. *Pancreas.* 2008;37:445–448.
42. Zheng M, Chen Y, Bai J, Xin Y, Pan X, Zhao L. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas.* 2008;37:247–253.
43. Zheng M, Bai J, Yuan B, Lin F, You J, Lu M et al. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:6.
44. Frossard JL, Lescuyer P, Pastor CM. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5260-5265.
45. Franco PN, Gea SS, Closa D. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol.* 2010;221:175–182.
46. Khan AS, Latif SU, Eloubeidi MA. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *J Pancreas.* 2010;11:545-552.
47. Vivatrat N, Barshop BA, Jones KL. Severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis in a girl with type Ia glycogen storage disease and type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med Genet A.* 2009;149:2557-2559
48. Noel RA, Patterson RE, Braun DK, Bloomgren GL. Increased risk for acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:834-838.
49. Cross AR, Segal AW. The NADPH oxidase of professional phagocytes: prototype of the NOX electron transport chain systems. *Biochim Biophys Acta.* 2004:1657;1–22.

50. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 1990;86:1729–1737.
51. Fang S, Wang L, Jia C. Association of p22phox gene C242T polymorphism with coronary artery disease: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:197-201.
52. Genius J, Grau AJ, Lichy C. The C242T polymorphism of the NAD(P)H oxidase p22phox subunit is associated with an enhanced risk for cerebrovascular disease at a young age. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:430-433.
53. Santos KG, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KE, Roisenberg I Relationship of p22phox C242T polymorphism with nephropathy in type 2 diabetic patients. *J Nephrol.* 2005;18 :733-738.
54. Abu Hilal M, Armstrong T. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Obes Surg.* 2008;18:326-328.
55. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, De Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology.* 2006;6:206–209.
56. Sempere L, Martinez J, De Madaria E, Lozano B, Sanchez- Paya J, Jover R. et al. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8:257-264.
57. Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O’Neill EA, Williams-Hermen DE. et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 12(9):766-771.
58. Ben MH, Thabet H, Zaghoudi I, Amamou M. Metformin associated acute pancreatitis. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44:47-48.
59. Olansky L. Do incretin drugs for type 2 diabetes increase the risk of acute pancreatitis? *Cleve Clin J Med.* 2010;77:503-505.

60. Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, Puolakkainen P. Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure. *Pancreas*. 2008;36:21-25.

61. Ozhan G, Yanar HT, Ertekin C, Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:482950.

62. Nie JS, Chen WC. Relationship between genetic polymorphism of MCP-1 and acute pancreatitis in Han population of Suzhou in China. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 2007;24:598-600.

8. EKLER

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		P22phox gen polimorfizmi, P22phox gen ifadesi ve metabolik faktörlerin Post ERCP pankreatit gelişmesine katkıları
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:8	Tarih:08.10.2009
	Prof.Dr.Abdurrahman KADAYIFÇI sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP	
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ		
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E <input type="checkbox"/> K x	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Cemil SAVAŞ Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. İç Hst. A.D. (Gstr. B.D.)	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serdar ÜŞÜMEZ Raportör	Diş Hekimliği	Gaziantep Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şahin AKSOY Üye	Deontoloji	Harran Üniv. Tıp Fak. Deontoloji A.D.	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E <input type="checkbox"/> H x	Katılmadı
Doç. Dr. Ercan SIVASLI/ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hüseyin KAYA Üye	Biyostatistik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ş. Nur AKSOY Üye	Biyokimya	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Biyokimya A.D.	E <input type="checkbox"/> K x	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ / Üye	Fizyoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Fizyoloji A.D.	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	Araştırmacı
Ecz. Ahmet Sami BOŞNAK/Üye	Eczacı	Gaziantep Üniv. Şahinbey Onkoloji Hastanesi	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Avk. Murat GÜNERİ Üye	Hukukçu	Sivil Toplum Kuruluşu	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ/ Üye	Sivil	Sivil Üye	E x K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H x	E x H <input type="checkbox"/>	

* : Araştırma ile ilişki

** : Toplantıda Bulunma