



T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POST-ERCP PANKREATİTİ ENGELLEMEDE
İNTRAVENÖZ SIVI

DR.GİZEM KIRMIZIER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.ENGİN ALTINTAŞ

MERSİN-2017



T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POST-ERCP PANKREATİTİ ENGELLEMEDE
İNTRAVENÖZ SIVI

DR.GİZEM KIRMIZIER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.ENGİN ALTINTAŞ

MERSİN-2017

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerimden yararlandığım başta tez danışmanım ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Engin ALTINTAŞ' ın nezdinde tüm hocalarıma, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Semra ERDOĞAN hocama çok teşekkür ederim.

Tez aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Sinem Göbel'e, Dr. Cansu Alakuő' a, Dr. Halil Çelik' e, Dr. Ali Türker' e, Dr. Cüneyt Cengiz' e, Dr. Ayőegöl Özdoğan' a ve çocukluk arkadaşım Ayhan Yasemin Özkan' a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü fedakarlığı gösteren başta annem ve babam olmak üzere canım aileme çok teşekkür ederim. Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca yoğunluğum nedeniyle kendisini ihmal ettiğim zamanlar olsa da, benden desteğini asla esirgemeyen ve hep yanımda olan biricik eşim Efe Kırmızıer' e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| ÖZET | 5 |
| İNGİLİZCE ÖZET | 7 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 9 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 11 |
| 2.1. Biliyer Sistem Anatomisi | 11 |
| 2.2. Pankreas Anatomisi | 12 |
| 2.3. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi | 14 |
| 2.3.1. Tanım | 14 |
| 2.3.2. ERCP Tarihçesi | 15 |
| 2.3.3. ERCP' de Kullanılan Aletler | 15 |
| 2.3.4. ERCP Hazırlığı ve Tekniği | 17 |
| 2.3.5. ERCP' nin Pankreatobiliyer Hastalıklardaki Rolü | 18 |
| 2.3.5.1. Koledok Taşları | 18 |
| 2.3.5.2. Biliyer Darlıklar | 19 |
| 2.3.5.3. Biliyer Kaçaklar | 20 |
| 2.3.5.4. Koledokosel, Koledok Kisti | 21 |
| 2.3.5.5. Kist Hidatik | 21 |
| 2.3.5.6. Akut Pankreatit | 21 |
| 2.3.5.7. Akut Rekürren Pankreatit | 22 |
| 2.3.5.8. Kronik Pankreatit | 22 |
| 2.3.5.9. Ampulla Vateri Tümörleri | 22 |

| | |
|---|----|
| 2.3.6. ERCP Komplikasyonları | 23 |
| 2.3.6.1. Kanama | 24 |
| 2.3.6.2. Perforasyon | 25 |
| 2.3.6.3. İnfeksiyöz Komplikasyonlar | 26 |
| 2.3.6.4. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar | 26 |
| 2.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Pankreatiti | 26 |
| 2.4.1. Post-ERCP Pankreatit Tanımı ve Sınıflaması | 27 |
| 2.4.2. Post-ERCP Pankreatit Patogenezi | 29 |
| 2.4.3. Post-ERCP Pankreatitin Risk Faktörleri ve Göstercileri | 29 |
| 2.4.3.1. Hasta İlişkili Risk Faktörleri | 30 |
| 2.4.3.2. Uygulayıcıya Bağlı Risk Faktörleri | 31 |
| 2.4.3.3. Prosedür İlişkili Pankreatit | 31 |
| 2.4.3.4. Post-ERCP Pankreatit Göstergeleri | 32 |
| 2.4.4. Önleyici Stratejiler | 32 |
| 2.4.4.1. Hasta Seçimi | 32 |
| 2.4.4.2. Prosedürle İlgili Stratejiler | 33 |
| 2.4.4.3. Medikal Yönetim | 34 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 37 |
| 3.1. Çalışma Etik Kurul Onayı | 37 |
| 3.2. Çalışmanın Tanımı ve Hasta Seçimi | 37 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 39 |
| 4. BULGULAR | 40 |
| 4.1. Cinsiyet ve Pankreatit Arasındaki İlişki | 40 |

| | |
|---|----|
| 4.2. Gruplar Arası Yaş Dağılımı ve Pankreatit İlişkisi | 41 |
| 4.3. Her İki Grubun Pankreatit Gelişimi Açısından İncelenmesi | 42 |
| 4.4. Tanı ve Pankreatit İlişkisi | 42 |
| 4.5. ERCP Zorluk Derecesinin Tanı ve Pankreatit Gelişimi ile İlişkisi | 43 |
| 4.6. Başarı Oranının Tanı ve Pankreatit Gelişimi ile İlişkisi | 44 |
| 4.7. Gruplarda Tekrarlanan Amilaz Ölçümleri | 45 |
| 4.8. Gruplarda Tekrarlanan Lipaz Ölçümleri | 46 |
| 4.9. Her İki Grupta Hiperamilazemi ve Hiperlipazeminin İncelenmesi | 48 |
| 4.10. ERCP Sonrası Üre, Kreatin ve Hematokritin Değerlendirilmesi | 49 |
| 5. TARTIŞMA | 50 |
| KAYNAKLAR | 58 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | 67 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | 69 |
| TABLolar DİZİNİ | 70 |

ÖZET

Pankreatit, Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP)' nin en sık görülen komplikasyonudur. Rastgele seçilen hasta gruplarında %2-10, yüksek riskli hasta gruplarındaysa %20-40 oranında görülmektedir. ERCP sonrası pankreatite neden olan durumlarla ilgili birçok gelişme mevcuttur ve birçok koruyucu strateji geliştirilmiştir. Her ne nedenle gelişirse gelişsin akut pankreatitin temel tedavisi intravenöz sıvı resüsitasyonudur. Randomize kontrollü çalışmalar, agresif hidrasyonun volüm yüküne bağlı ciddi komplikasyonlara neden olmadan post-ERCP pankreatit oranını azalttığını göstermiştir. Biz bu çalışmada, post-ERCP pankreatitin önlenmesinde işlem öncesi Ringer Laktat solüsyonu ile yapılan sıvı yüklemesinin etkinliğini araştırmayı planladık.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Deney grubuna işlem öncesi sıvı yükleme yapıldı, kontrol grubuna ise yapılmadı. Tüm hastaların gece yarısından sonra oral alımı kesildi ve ERCP işlemi sabah saat 10:00' da başladı. Deney grubunun işlem öncesi 4-2-1 kuralı ile saatlik sıvı ihtiyacı belirlendi ve sabah saat 08:00' da 10 saatlik ihtiyaca göre hesaplanan toplam sıvı miktarı 2 saat içinde yükleme yapıldı. İşleme başlangıç saatinden oral alıncaya dek 1.5ml/kg/h iv infüzyon yapıldı. Kontrol grubuna ise sıvı yüklemesi yapılmaksızın deney grubundaki gibi işleme başlangıç saatinden oral alıncaya dek 1.5ml/kg/h iv infüzyon yapıldı. Hidrasyon için Ringer Laktat solüsyonu kullanıldı. ERCP endikasyonları, zorluk derecesi, komplikasyonlar (kalp, böbrek, solunum dahil), pankreas enzim yüksekliği (normalin üst sınırıX3) ve pankreatit yönünden iki grup karşılaştırıldı. Akut pankreatit tanımı ve şiddet derecelendirilmesi Atlanta 2012 kriterlerine göre yapıldı.

Çalışmamıza, 16' sı deney grubunda ve 16' sı kontrol grubunda olmak üzere 32 hasta dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, endikasyon, işlem başarı oranı ve zorluk dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tüm hasta grubunda post-ERCP pankreatit gelişme sıklığı %34 (11/32) olarak bulundu. Post-ERCP pankreatit sıklığı deney grubunda %12,5 (2/16), kontrol grubunda ise %56,3 (9/16) olarak bulundu. Post-ERCP pankreatit deney

grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.009$). Pankreatit, geliştiği tüm vakalarda hafif derecedeydi. Agresif hidrasyon hiperamilazemi sıklığına %93,8' den %50' ye, hiperlipazemi sıklığına %81,3' ten %25' e düşürdü (sırasıyla; $p=0,001$ ve $p=0,001$).

İşlem öncesi uygulanan agresif hidrasyon, post-ERCP pankreatit sıklığını azaltmaktadır. Bu küçük seride literatüre göre yüksek post-ERCP pankreatit sıklığı saptanmasının, akut pankreatit tanımının Atlanta 2012 kriterlerine göre yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ERCP, hidrasyon, pankreatit.



ABSTRACT

Pancreatitis is the most seen complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Post-ERCP pancreatitis occurs in 2-10% of unselected patient samples and up to 20-40% of high-risk patients. Intravenous fluid resuscitation is the main treatment of acute pancreatitis from any cause. Some of randomized controlled studies show that aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduce the post-ERCP pancreatitis rates in inpatients without significant complications from volume overload. In this study, we have planned to investigate the efficiency of hydration with lactated Ringer's solution before ERCP to prevent post-ERCP pancreatitis.

The patients were divided into two groups. Aggressive hydration was performed in the experiment group and standard intravenous infusion was performed in the control group. All patients' oral intake stopped after midnight and ERCP was performed at 10:00 am. In the experiment group, the hourly fluid requirement was determined according to 4-2-1 rule and the total amount of fluid requirement was given within 2 hours at 08:00 am. 1.5ml/kg/h intravenous infusion was given to the both groups from the beginning of ERCP until oral intake was started. Ringer's lactate solution was used for hydration. Two groups were compared according to ERCP indications, difficulty level, pancreas enzyme elevation and pancreatitis. The definition and severity rating of acute pancreatitis was made according to Atlanta 2012 criteria.

Our study includes 32 patients, 16 of these are in the control group and 16 of these are in the experiment group. No statistical difference was observed between the groups; in terms of age, gender, indications, success rate and difficulty ratings. It was found that post-ERCP pancreatitis development frequency is 34% (11/32) in all patients which was 12,5% (2/16) in the experimental group and 56,3% (9/16) in the control group. Post-ERCP pancreatitis rate was significantly low in experiment group ($p=0.009$). Aggressive hydration reduced the frequency of hyperamylasemia by 93,8% to 50% and the the frequency of hyperlipasemia by 81,3% to 25% (respectively; $p=0.001$ and $p=0.001$).

Aggressive hydration which is given before ERCP, decreases the frequency of post-ERCP pancreatitis. We believe that this small series has a high incidence of post-ERCP pancreatitis as contrary to literature, since acute pancreatitis is defined according to Atlanta 2012 criteria.

Key words: ERCP, hydration, pancreatitis.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanısında ve tedavisinde temel rol oynayan, endoskopik ve radyolojik tekniklerin birleştiği bir prosedürdür. Yandan görüşlü endoskop ile duodenuma geçilir, papilla vateri yoluyla kontrast madde enjekte edilerek skopi altında görüntüleme yapılır. ERCP' nin safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanısında olduğu kadar tedavisinde de rol alması cerrahi tedavi ihtiyacını azaltmış; bu sayede cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite oranı da azalmıştır.

Tanı ve tedavi amaçlı yapılan bu işlemin, tüm invaziv işlemler gibi birtakım komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlar; pankreatit, kanama, perforasyon, enfeksiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların gelişmesinde hastaya bağlı faktörler, uygulayana bağlı faktörler ve işleme bağlı faktörler rol almaktadır. İşlemin güvenilirliğini arttırmak için ERCP komplikasyonları açısından risk faktörlerinin çok iyi belirlenmesi gerekir. Engelleyici yaklaşım ERCP uygulanacak hastayı dikkatli seçmekle ve ERCP' yi ancak spesifik endikasyon varlığında gerçekleştirmekle ve mümkünse alternatif yaklaşımları da değerlendirmekle başlar. Son yıllarda bilgisayarlı tomografi kolanjiografi, magnetik rezonans kolanjiografi ve endoskopik ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri sayesinde diagnostik ERCP daha az kullanılır hale gelmiştir.

Post-ERCP pankreatit, tanı ve tedavi amaçlı ERCP sonrası ortaya çıkan, ERCP' nin en sık görülen komplikasyonudur. Pankreatit hiperamilazemiye eşlik eden inatçı karın ağrısı ile birlikte dir. Hafif dereceli, orta dereceli ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Post-ERCP pankreatitin patogenezi tam olarak bilinmemektedir ve birçok teori üzerinde durulmaktadır; fakat bu teorilerin ortak son noktası inflamatuvar yolakların aktivasyonudur.

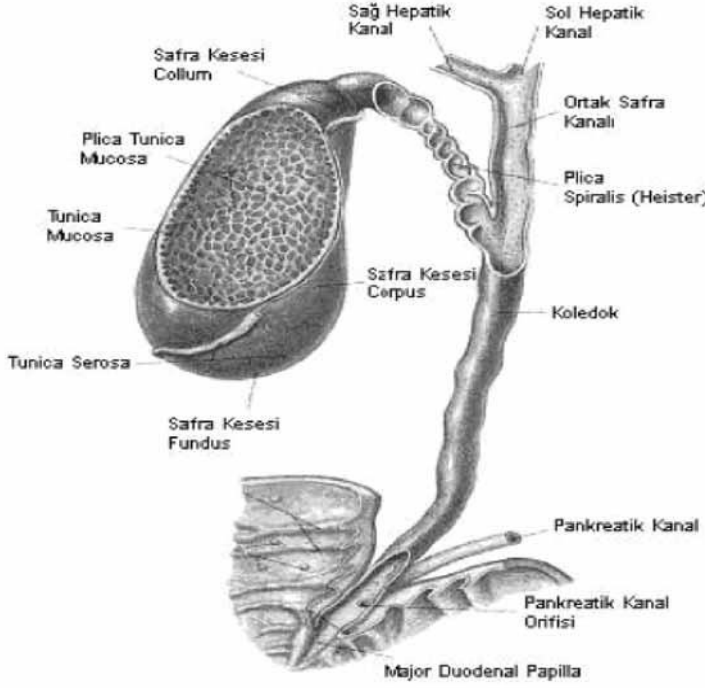
Post-ERCP pankreatite neden olduğu düşünülen tüm yolaklar, teknikle ilgili yöntemlerle veya medikal tedavi yöntemleriyle önlem amaçlı geliştirilecek stratejilerin hedefi olabilir. Bu stratejilerden biri olan agresif hidrasyonun post-ERCP pankreatiti engellemede etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Prosedür öncesinde, sırasında veya sonrasında yapılan intravenöz hidrasyonun

yararları konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda post-ERCP pankreatitin önlenmesinde prosedür öncesi yapılan agresif hidrasyonun etkinliğini karşılaştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİLİYER SİSTEM ANATOMİSİ



Şekil 1: Safra kesesi ve yolları anatomisi

Safra kesesi, karaciğerin sağ ve sol lobunu birleştiren anatomik çizgi üzerinde bulunur. 7-10 cm uzunluğunda safra depolayan armut şeklinde bir organdır. Safra kesesi, sağ hepatik arterin dalı olan sistik arter ile beslenir. Sistik kanal ile ana hepatik kanala bağlıdır. Safra kesesi fundus, korpus, infundibulum (hartmann poşu) ve kollum olmak üzere 4 bölümden oluşur:

1- Fundus: Karaciğerin alt kenarında bulunur. Dokuzuncu kaburga seviyesinde, rektusun lateral kenarı hizasında karın ön duvarı ile temas halindedir.

2- Korpus: Bu kısım daha çok elastik yapılardan oluşmaktadır. Duodenum, pilor ve transvers kolonla komşudur.

3- İfundibulum (Hartmann poşu) : Boyun ile gövde arasında bulunur.

4- Kollum: Sistik kanal ile birleşen ve genellikle 'S' şeklinde olan son kısımdır.

İntrahepatik segmenter safra kanalları birleşerek lobar kanalları, lobar kanallar da kendi aralarında birleşerek sağ ve sol hepatik kanalları meydana

getirmektedir. Bu noktaya kadar olan kısım intrahepatik safra yollarını oluşturur. Bundan sonrasında ekstrahepatik safra yolları başlar. Sağ ve sol hepatik kanalların birleşimi ile ana hepatik safra kanalı oluşur. Ortalama 1-4 cm' dir. Çapı yaklaşık 4 mm' dir. Ana hepatik safra kanalı, sistik kanalla birleşerek koledok kanalı adını alır.

Koledok kanalı ortalama 7-11 cm uzunluğunda, 5-10 mm çapındadır. Komşuluk bakımından 4 bölümü bulunur. Bunlar; supraduodenal bölüm, retroduodenal bölüm, retropankreatik bölüm ve intramural bölümdür.

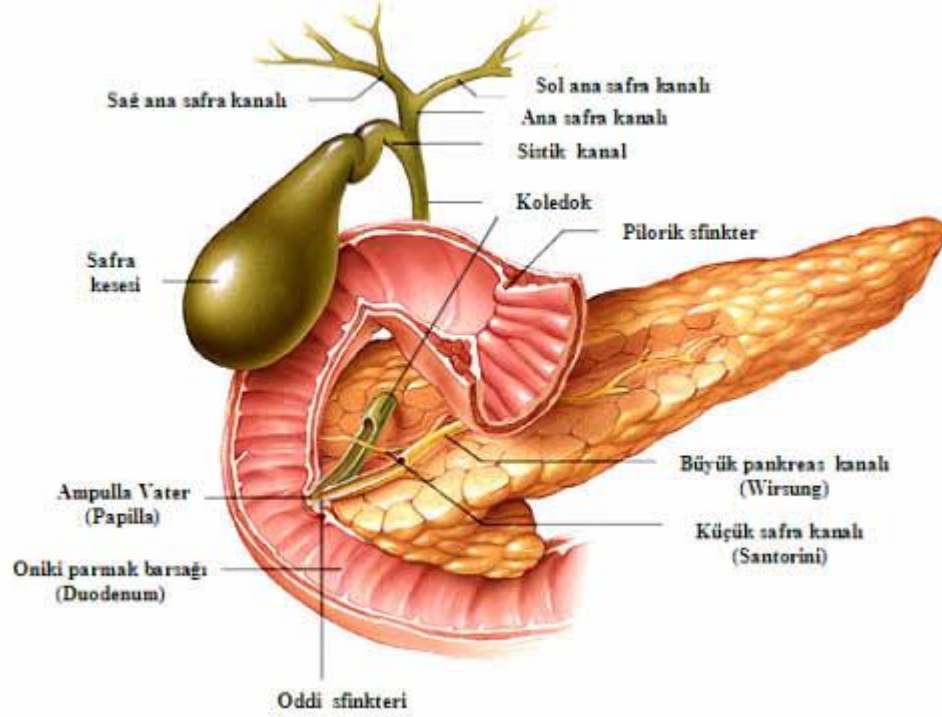
Koledok, omentum minus katları arasında, portal ven önünde ve hepatik arter sağında ilerler. Duodenum 1. kısım arkasından, pankreasın baş kısmının posteriorundaki oluğun içinden geçer ve duodenumun 2. kısmına açılır. Kanal, duodenum posteromedial duvarında oblik seyrederek ve bu bölümün orta kısmında sıklıkla ana pankreas kanalı ile birleşerek "ampulla vateri" yi oluşturur. Ampulla, mukoza membranını içeri doğru iterek bir tümsek yapar. Buna "duodenal papilla" adı verilir. Bireylerin yaklaşık %30' unda safra ve pankreas kanalları duodenuma ayrı ayrı açılırlar (1,2).

Ampullanın çevresinde oddi sfinkteri denilen düz kas lifleri vardır. Bu kas lifleri sayesinde koledok kapatılarak safranın, safra kesesinde birikerek depo edilmesi ve gerektiğinde duodenuma akıtılması sağlanmış olur (3).

2.2. PANKREAS ANATOMİSİ

Pankreas, karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 gr ve ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. Pankreas sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır. Üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir.

Pankreas; anatomik olarak baş, processus uncinatus, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılır:



Şekil 2: Pankreas anatomisi

1- Baş: Duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçer. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer alır. Yukarıda portal venden, aşağıda mezenterik vene uzanan hayali bir plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırır.

2- Processus Uncinatus: Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte processus uncinatus, superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Processus uncinatus her insanda olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

3- Boyun: Pankreasın görece daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, superior mezenterik ven ve splenik ven bulunur. Genişliği ortalama 2 cm' dir.

4- Gövde: Pankreasın gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çölyak aks ve

hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü, omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

5- Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır ve görece mobildir.

Pankreas; arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Superior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter ise superior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar verir. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür.

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung kanalı, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3.5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini kanalı olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. % 30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kanalı kör uçla sonlanır. % 10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung kanalı küçük veya yoktur (4, 5, 6).

2.3. ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ

2.3.1. Tanım

Endoskopik retrograd kolanjio pankreatografi (ERCP) safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanısında ve tedavisinde temel rol oynayan, endoskopik ve radyolojik tekniklerin birleştiği bir prosedürdür. Tanı amaçlı kullanımı ilk olarak 1968 yılında olmuştur ve bunun hemen ardından, tıkanma sarılığının endoskopik olarak rahatlatılması işlemi gelmiştir. Her ne kadar ERCP pahalı ekipman ve teknik beceri gerektirse de yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Oblik görüşlü üst gastrointestinal sistem endoskopu ile orofarinks, özofagus ve mide geçilir. Duodenumun ikinci kısmındaki ampulla vateri dilate edilerek veya sfinkterotomi yapılarak kanüle edilir ve fluoroskopik kontrol altında kontrast madde enjekte edilir (8). Kontrast maddeye karşı olan minör reaksiyonların önemi yoktur; ancak majör alerjik reaksiyon hikayesi olan kişilerin kortikosteroid ve antihistaminiklerle premedikasyonunun yapılması gerekir (8). Kontrast madde enjeksiyonu sonrası biliyer sistem ve/veya pankreas kanalı skopi altında görüntülenir ve istenilen safhalarda direkt grafiler çekilerek teşhis konulur. Taş, darlık, malignite gibi durumlarda taşın düşürülmesi için basket ya da balon kataterler kullanılabilir; darlık mevcut ise biyopsi alınabilir, dilatasyon yapılabilir veya darlık bölgesine stent yerleştirilebilir (9,10). ERCP' nin başarısı tecrübeye bağlı olarak %80-90' dır.

2.3.2 ERCP Tarihçesi

Ana safra kanalına ve pankreatik kanala ilk kez ameliyatsız olarak kontrast madde enjeksiyonu, Robinov ve Simon tarafından 1965 yılında yapılmıştır. Robinov ve Simon kanül içeren bir tüpü, ampullanın doğal yerine floroskopik olarak yönlendirerek bir hastada kanalı ilk kez görüntülemişlerdir.

İlk ERCP, 1968 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde Mc Cune ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İşleme beş yıl sonra Alman ve Japon bilim adamlarının katkılarıyla endoskopik sfinkterotomi yöntemi eklenmiştir. Ülkemizde ilk ERCP uygulaması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği' nde Dr. Atilla Ertan tarafından 1976 yılında başlatılmıştır. 1981 yılında ise Dr. A. Kadir Dökmeci tarafından ilk endoskopik sfinkterotomi gerçekleştirilmiştir (11,12).

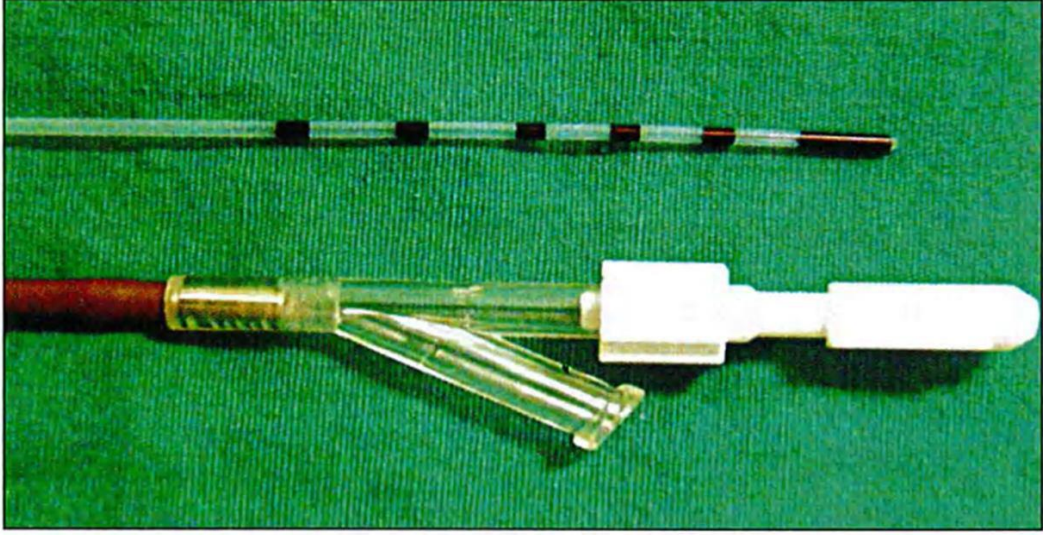
2.3.3. ERCP' de Kullanılan Aletler

Modern videoduodenoskoplar, endoskopun ucuna minyatür televizyon-kamera yerleştirilmiş yan görüşü olan endoskoplardır. Bu aletler duodenumda kullanılmak üzere özel olarak dizayn edilmişlerdir (7).

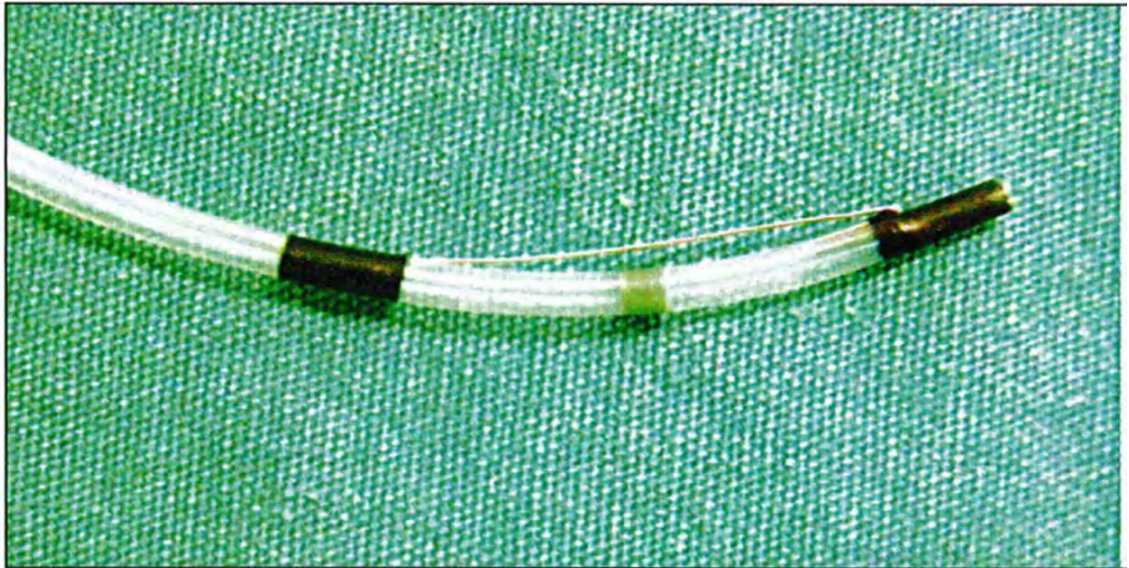
ERCP kateterlerinin boyları 170-210 cm (sıklıkla 200 cm) olup, distal uç çapları 2,5-6 Fr arasında değişmektedir. Tek veya çok lümenli olabilir. Tek

lümenli kateterlerde kılavuz tel kullanıldığında opak vermek için telin çıkarılması gerekmektedir. Çift lümenli kateterlerde ise bu sorun yaşanmamaktadır (13).

ERCP işleminde kullanılan bir diğer önemli aksesuar sfinkterotomlardır. Sfinkterotomlar sıklıkla 200 cm boyunda teflon kateterlerdir ve uçlarında elektrocerrahi ünitesinden gelen akımı dokuya geçiren tel bulunur (13).



şekil 3: ERCP kateteri (ift lümenli) (13)



şekil 4: Sfinkterotom (13)

Taş ekstraksiyon balonları, 200 cm kateter ucunda balon bulunan ve ana amacı taş çıkartmak olan aksesuarlardır. Sıklıkla çoklu lümenli yapıdadır (13). Dilatasyon balonları sert polietilen yapıdadır, 2-4 cm uzunluğunda, 4-10 mm çapındadır ve kılavuz tel üzerinden kullanılır. Bujiler 200 cm uzunluğunda, kılavuz tel üzerinden kullanılan dilatasyon aksesuarlarıdır (13).

Kılavuz tel hem tanı hem de tedavi amaçlı yapılan ERCP' de gereklidir. Genellikle 400–480 cm uzunluğunda olup kataterlerin geçişine izin verir. Standart kılavuz teller spiral şeklinde dizayn edilmiştir ve içi boş, etrafı teflon ile kaplıdır.

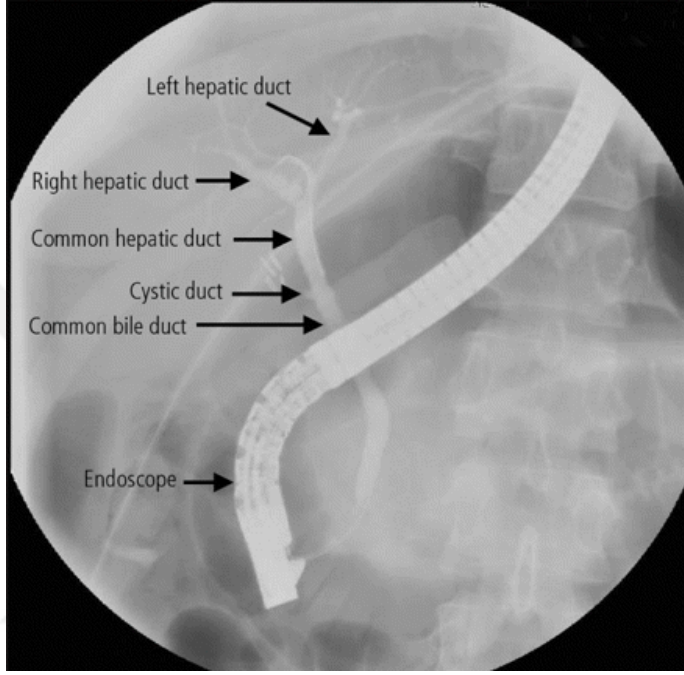
2.3.4. ERCP Hazırlığı ve Tekniği

ERCP uygulanan hastalara özofagogastroduodenoskopiden ve kolonoskopiden daha uzun ve daha derin sedasyon yapılması gerekmektedir. Bilinçli sedasyon için solunum bozukluğu, kalp ritm bozukluğu vb. risk faktörlerine dikkat edilmelidir. Bu nedenle ERCP öncesi ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın eşlik eden komorbiditeleri gözününde bulundurularak işlem öncesinde koagülasyon testleri, platelet sayısı, göğüs grafisi, elektrokardiyogram, kan grubu, tam kan sayımı, gebelik testi, serum biyokimya testleri istenebilir. Hastalardan mutlaka aydınlatılmış onam alınmalıdır (14).

İşlem öncesi hazırlık sonrası hasta X-ray masasına yatırılır. Masa çevresinde skopi aygıtı, floroskopi cihazı ve diğer radyolojik aygıtlar bulunur. Hasta radyoloji masasına sol kolu arkasına gelecek şekilde hafifçe sol lateral dekubit pozisyonunda yatırılır ve anestezi eşliğinde premedikasyon sağlanır. Hasta monitörize edilir ve nabız, tansiyon, oksijen satürasyonu takibi yapılır.

Duodenoskop ile orofarinksten girilerek özofagus, mide geçilir ve duodenum ikinci kısımda ampulla vateriye ulaşılır. Ampulla vateriyi tam karşıya alacak manevralar yapılır, bu gerçekleşmeden kanülasyon için girişimde bulunulmamalıdır. Daha sonra endoskopun ucundan bir kateter geçirilir. Duodenoskopun ucundan çıkan bu kateter ile ampulla orifisine girilir. Az miktarda kontrast madde verilir, kanal floroskopi eşliğinde görüntülenir. Daha sonra standart kateterler, sfinkterotomlar veya kılavuz teller yardımıyla koledok

veya pankreas kanalı kanüle edilir (15). Direkt grafi alınarak kayıt yapılabilir. Koledokta taş, darlık, tümör vb. patolojilerin varlığında endoskopik sfinkterotomi yapılabilir. Endoskopik sfinkterotomi ampulla vaterinin elektrik akımı uygulanarak kesilme işlemidir. Endoskopik sfinkterotomi sonrasında safra yolu veya pankreas kanalına stent yerleştirme, balon dilatasyon vb. uygulanabilir (16).



Şekil 5: Papillaya girilen kateterden verilen opak madde ile pankreas kanalı ve safra yollarının röntgen cihazı ile görüntülenmesi (13)

2.3.5. ERCP'nin Pankreatobiliyer Hastalıklardaki Rolü

ERCP, biliyer ve pankreatik hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir işlemdir (Tablo 1). ERCP başarısı uygun hasta seçimine, uygun kateterlerin kullanımına ve endoskopistin deneyimine bağlıdır (17). ERCP kontrendikasyonları olarak farenks ve özofagus tıkanıklığı, kontrast alerjisi ve kanama eğilimi sayılabilir.

2.3.5.1. Koledok Taşları

Biliyer sistem tıkanmalarının en sık nedeni ve ERCP' nin en sık endikasyonu koledok taşlarıdır. Koledok taşlarının tanısında ERCP' nin sensitivite ve spesifitesi %95' in üzerindedir. Standart sfinkterotomiyi takiben,

balon, basket veya mekanik litotropsi ile koledok taşlarının çıkarılmasında başarı oranı deneyimli merkezlerde %95 civarındadır (18,19). Ancak büyük taşlarda (>1,5 cm), sıkışmış taşlarda, darlık proksimalinde yerleşik taşlarda ve anormal anatomilerde taşların klasik yollarla çıkarılması zordur (20). Bu taşların tedavisinde kolanjioskopi esnasında elektrohidrolik veya lazer litotropsi ile %90 oranında başarı sağlanır (20). İlk ERCP' de çıkarılamayan taşlarda birden fazla ERCP seansı gerekebilir.

Kolelitiyazis ve koledokolitiyazisin birlikte bulunması klinikte sık rastlanan bir durumdur. Koledok taşlarının kolelitiyazis ile birlikte olduğu durumlarda koledok taşı preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak ERCP ile çıkarılabilir (21). Ancak uygulama kolaylığı açısından preoperatif ERCP tercih edilmektedir. ERCP ile taş çıkarıldıktan sonra kolesistektomiye gidilir.

2.3.5.2. Biliyer Darlıklar

Biliyer darlıklar benign ve malign darlıklar olmak üzere ikiye ayrılır:

a) Benign Darlıklar: Biliyer tıkanmaların koledok taşlarından sonra ikinci en önemli nedeni benign biliyer darlıklardır. Bu darlıkların en sık nedenleri, biliyer cerrahi, kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, kist hidatik cerrahisi ve karaciğer transplantasyonudur (21).

Benign darlıkların tedavisinde darlık bölgesinin balon veya bujiyle dilatasyonunu takiben plastik stent yerleştirilir. Postoperatif biliyer darlıklarda stent yerleştirme başarısı deneyimli merkezlerde %80-90 oranındadır (18). Plastik stent sayısının ikiden fazla olması tedavinin başarı oranını artırır. Plastik stentler ortalama üç ayda tıkanır ve tıkanığında yenisi ile değiştirilir (21). Genel olarak bir yıllık tedavi ile postoperatif biliyer darlıklarda %55-88 kalıcı başarı sağlanır (18).

Primer sklerozan kolanjitte ise durum farklıdır. Bu hastalarda safra yollarında birden fazla bölgede darlık mevcuttur ve bu nedenle tedavisi zordur. Bu hastalarda darlığın olduğu en geniş safra kanalından başlayarak balonla dilatasyon yapılır. Balonla dilatasyon sonrası stent uygulaması yapılır. Önce darlığın olduğu en geniş safra kanalına stent yerleştirilir, sonra ek ERCP

seanslarıyla ek stentler yerleştirilebilir (21). Primer sklerozan kolanjitte oluşan darlıklar endoskopik tedaviye dirençlidir.

b) Malign Darlıklar: Biliyer darlıklarda benign/malign darlık ayırımı tedavi planlaması açısından önemlidir. Tanıda kullanılan kolanjiyoskopi ile darlık bölgesi direkt olarak görüntülenebilir ve gerektiğinde lezyondan biyopsi alınabilir. Darlık bölgesinde neovaskülarizasyon sonucu dilate, tortüyoze damarların görülmesi kolanjiokarsinom tanısında önemli bir bulgudur (21). Makroskopik görünümün kolanjiokarsinom tanısındaki sensitivitesi bazı çalışmalarda %100' e ulaşmaktadır (22, 23). Makroskopik görünüm gibi doğrudan lezyondan biyopsi alınması da benign/malign darlık ayırımında önemlidir. Kolanjiokarsinomda kanser hücrelerinin nadir görülmesi sebebi ile biyopsinin sensitivitesi %90-100, spesifitesi ise %90-95' tir (22, 23).

Küratif cerrahi düşünülmeyen malign biliyer darlıklarda, biliyer drenajı sağlamada endoskopik yöntem, palyatif cerrahi yöntemlere oranla komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle tedavide ilk seçenektir (21). Plastik stentlere oranla metalik stentlerde tıkanma daha az görüldüğü için malign biliyer darlıklarda metalik stentler tercih edilir. Değişik özellikte stentler mevcuttur. Örneğin kapsız metal stentlerde tümör stentin içine doğru büyüyerek stent tıkanmasına sebep olabilir; bu nedenle kaplı stentler üretilmiştir. Fakat kaplı stentlerin de migrasyon, kolesistit ve pankreatit gibi komplikasyonları bulunmaktadır (24). Kaplı metal stentlerde ortalama açık kalma süresi bir yıl, kapsız metal stentlerde ortalama açık kalma süresi 5-6 aydır (24).

2.3.5.3. Biliyer Kaçaklar

Biliyer cerrahinin iki önemli komplikasyonu biliyer darlık ve kaçaklardır. Günümüzde açık biliyer cerrahi yerini laparoskopik kolesistektomiye bırakmıştır. Laparoskopik kolesistektomide biliyer yaralanma oranı açık biliyer cerrahiye kıyasla yüksektir. Laparoskopik kolesistektomi sırasında safra yollarının yaralanması sonucu safra kaçakları oluşabilir. Safra kaçakları sonucunda biliyoma ve safra fistülleri gelişir. Bu durum artmış kolanjit, sepsis ve safra peritoniti riski ile birlikte (21). ERCP ile tedavide yaralanma derecesi önemlidir.

2.3.5.4. Koledokosel, Koledok Kisti

Koledokosel ve koledok kisti sonucu oluşan kolanjit ve kolesistit tedavisinde ERCP başarılı şekilde uygulanmaktadır.

2.3.5.5. Kist Hidatik

Kist hidatik ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. Germinatif membranın koledoğa düşmesi ile tıkanma sarılığı gelişebilir. ERCP ile germinatif membranın çıkarılması küratif tedavi sağlar.

2.3.5.6. Akut Pankreatit

ERCP, akut pankreatit nedenlerinin araştırılmasında ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılır. ERCP, akut pankreatitin şu nedenlerinde uygulanır:

a) Kolelitiyazis (Biliyer Pankreatit): Akut pankreatitlerin en sık nedeni safra kesesi taşlarıdır. Bu taşlar genelde sistik kanaldan geçebilen 5 mm' den küçük taşlardır ve ampullayı tıkayarak akut pankreatite yol açarlar. Safra çamuru ve mikrolitiyazis de akut pankreatite yol açabilir. Sarılık ve kolanjitin eşlik ettiği akut biliyer pankreatitlerde mortalite ve morbiditeyi azalttığından ERCP uygulaması mutlaka gereklidir.

b) Oddi Sfinkter Disfonksiyonu (OSD): Bu hastalarda oddi sfinkter basıncı yüksektir. Hastalarda biliyer ağrı, koledokta genişleme (>10 mm), karaciğer enzim yüksekliği görülür. Tekrarlayan pankreatit atakları görülür. ERCP sırasında manometri ile sfinkter basıncının ölçülmesi tanıda önemlidir (21). Bu hastalarda özellikle ERCP pankreatiti olmak üzere ERCP komplikasyonları gelişme ihtimali yüksektir.

c) Pankreas Divisium: Pankreasın ventral kısmını drene eden Wirsung kanalı ile dorsal kısmını drene eden Santorini kanalının birleşmeyip ayrı ayrı duodenuma açılmasıdır. Tekrarlayan pankreatit ataklarına neden olabilir (21). Bu hastalarda, minör papilla sfinkterotomisi tedavide %73-90 oranında başarı sağlar.

d) Anuler Pankreas: Pankreasın duodenum ikinci kısmını saran anomalisidir. Duodenal obstrüksiyona yol açtığı gibi safra kanalı ve pankreas kanalını tıkayarak sarılık, kolanjit ve akut pankreatite neden olur. Tedavisi cerrahidir; fakat operasyon öncesi pankreatobiliyer anatomisinin değerlendirilmesi için ERCP gerekir.

Koledokosel, duodenal divertikül gibi akut pankreatite yol açan diğer nedenlerin hem tanısında hem de tedavisinde ERCP kullanılabilir.

2.3.5.7. Akut Rekürren Pankreatit

Tekrarlayan akut pankreatit ile karakterize klinik tablodur. ERCP ile tedavi edilebilen nedenleri arasında mikrolitiazis, sump sendromu, SOD, pankreas divisium, koledokosel, anuler pankreas, ampuller tümörler ve pankreas tümörleri yer alır.

2.3.5.8. Kronik Pankreatit

Pankreasta progresif inflamasyon, fibrozis ve hücre harabiyeti sonucu pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını kaybetmesi ile karakterize bir hastalıktır. En önemli nedeni alkol, en önemli semptomu ağrıdır. Tanıda CT, MR, EUS, ERCP kullanılır. Kronik pankreatit zemininde hastalarda pankreas kanalında darlıklar, taşlar, psödokist, pankreas kanalından kaçaklar, pankreatik asit, pankreatik pleural efüzyon gelişir. Bu tablolar tedavi gerektirir. Öncelikle endoskopik tedaviler uygulanır. Endoskopik tedavilerin başarılı bir şekilde uygulanması için çoğu zaman ERCP' yi takiben pankreatik sfinkterotomi (PS) gerekir (21). PS pankreas kanalına yerleştirilen kılavuz tel üzerinden geçirilen standart sfinkterotomlarla gerçekleştirilir. Teknik olarak başarı oranı %100' e yakındır (21).

2.3.5.9. Ampulla Vateri Tümörleri

Ampulla vaterinin en sık rastlanan benign tümörü adenomlardır. Ampuller adenomların kansere dönüşme ihtimalinin olması nedeniyle tedavi edilmesi gerekir. Ampuller adenomların standart tedavi yöntemi endoskopik papillektomidir. Pankreas başı kanserlerinden sonra periampüller kanserlerin en sık ikinci nedeni ampulla vateri tümörleridir. ERCP' de tümöral dokunun

görülmesi ve biyopsi alınması ile tanı konur. Esas tedavi cerrahidir (21). Vasküler ve lenfatik invazyonun olmadığı, sadece mukozada yerleşen, biliyer ve pankreatik kanal infiltrasyonu olmayan hastalarda endoskopik papillektomi yeterli olabilir (25).

Tablo 1: Tanısal ve tedavi amaçlı ERCP endikasyonları

| TANISAL ERCP ENDİKASYONLARI | TEDAVİ AMAÇLI ERCP ENDİKASYONLARI |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Akut kolanjit • Akut taşlı kolesistit • Tıkanma sarılığı • Koledok taşlarının tespiti • Sebebi açıklanamayan sarılık • Safra kaçakları • Safra yolları ve pankreasın radyolojik olarak tespit edilen anormalliklerin incelenmesi • Oddi sfinkter manometrisi • Etyolojisi bilinmeyen pankreatitler • Kronik pankreatitler • Akut pankreatitler • Sklerozan kolanjit şüphesi varsa | <ul style="list-style-type: none"> • Endoskopik sfinkterotomi • Stentleme <ol style="list-style-type: none"> 1. Malign darlıklar 2. Benign darlıklar 3. Çıkarılamayan büyük koledok taşları 4. Safra fistülü 5. Safra kanalları ya da pankreas kanallarına dıştan basılarda drenajın sağlanması • Balon dilatasyon; benign pankreatik ve safra yolu darlıklarının dilatasyonu • Safra yolu taşlarının balon ya da basket ile temizlenmesi • Nazobilyer drenaj kateteri yerleştirilmesi |

2.3.6. ERCP Komplikasyonları

ERCP' nin klinik kullanıma girmesi; safra yollarının ve pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli gelişmelere yol açmıştır. ERCP' nin başarılı olması için; hastanın işlem öncesi ayrıntılı değerlendirilmesi, doğru endikasyon konulması, endoskopistin deneyimli olması, girişim sonrası hasta takibi gerekmektedir. ERCP sonrası komplikasyonların azaltılması için gereksiz ERCP işleminden kaçınılmalıdır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde ERCP tanıdan çok tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Tablo 2. ERCP ile ilişkili komplikasyonlar (26)

2.3.6.1. Kanama

Post-ERCP kanamalar çok büyük oranda sfinkterotomi ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Kılavuzlara göre sfinkterotomi endoskopik işlemler sırasında kanama açısından yüksek riskli işlem olarak tanımlanmıştır (27,28).

Tablo 3: Sfinkterotomi sonrası kanama için risk faktörleri (29)

| KESİN RİSK FAKTÖRLERİ | OLASI RİSK FAKTÖRLERİ |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Koagülopati• İşlemden sonraki 3 gün içinde antikoagülasyon• ERCP öncesi kolanjit• Sfinkterotomi esnasında kanama | <ul style="list-style-type: none">• Siroz• Dilate koledok• Koledok taşı• Periampüller divertikül• Ön kesi ile sfinkterotomi |

Sfinkterotomi sonrası kanamaların engellenmesi için risk faktörleri göz önüne alınmalı ve düzeltilebilecek olanlar için önlem alınmalıdır. Kanama riski yüksek olan hastalar deneyimli merkezlere refere edilmelidir.

Antikoagülan ajan kullanımı ve koagülopati kanama için birer risk faktörüdür. Sfinkterotominin güvenli yapılması için INR<1.5 ve platelet sayısı>50.000/mm³'ün üzerinde olmalıdır. Gereklik olduğunda platelet sayısı trombosit süspansiyonu kullanılarak artırılabilir ve K vitamini ve taze donmuş plazma infüzyonu ile INR düzeltilebilir.

Antikoagülan kullanan hastalarda işlem, hasta ve işlem riskine göre sınıflandırılmalıdır. Diagnostik ERCP düşük risklidir ve önlem alınmasına gerek yoktur, sfinkterotomi ise yüksek risklidir (27,28). Sfinkterotomi yapılacak hastaların risk durumu değerlendirilir. Eğer hasta düşük riskli ise; işlemden 3-5 gün önce antikoagülan ajan kesilmeli ve işlem sonrası yeniden başlanmalıdır. Eğer hasta yüksek riskli ise; işlemden 3-5 gün önce antikoagülan ajan kesilmeli ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalıdır. İşlemden 4-6 saat önce düşük molekül ağırlıklı heparin kesilmeli, işlemden 6 saat sonra başlanmalıdır (27,28). Aspirin ve NSAİİ kullanımının kanamayı arttırmadığı kabul edilmektedir (26,28).

Postsfinkterotomi kanamalarına yaklaşım, üst gastrointestinal sistem kanamalarına yaklaşım gibidir. Endoskopik girişimler başarısız olduğunda anjiyografi ve anjiyografi esnasında embolizasyon, ya da cerrahi girişimler uygulanır (30).

2.3.6.2. Perforasyon

ERCP sırasında perforasyon nadiren görülür. Perforasyon için risk faktörleri; Billroth II anatomi, iğne uçlu sfinkterotomi ile yapılan ön kesiler, SOD, intramural kontrast enjeksiyonları, biliyer striktürlerin dilatasyonlarıdır (31,32).

ERCP sonrasında hastaların kaldırılmadan önce mutlaka skopik olarak abdomenleri incelenmeli, periton içinde ya da retroperitoneal bölgede hava olup olmadığına dikkat edilmelidir. Kesin tanı bilgisayarlı tomografi ile konulur ve bilgisayarlı tomografide intraabdominal sıvı varlığı ve kontrast maddenin abdominal alana geçişi söz konusudur (30).

Perforasyon saptandığında tedavi biçimini belirleyen esas faktör perforasyon tipi ve kaçağın büyüklüğüdür. Tip 1 perforasyon duodenum lateral duvarda lokalize, tip 2 peripapiller alanda, tip 3 duktal yapılarda olan perforasyonlardır. Tip 4 perforasyon retroperitoneal alanda sadece hava saptanan olgulardır. Tip 1 olgular endoskopiyle ilişkili olup tedavisi cerrahidir. Tip 2,3,4 olgular sfinkterotomi, kılavuz tel veya stent ile ilişkili olup konservatif tedavi önerilir (31,32).

2.3.6.3. İnfeksiyöz Komplikasyonlar

ERCP sonrası infeksiyöz komplikasyonlar nadir olup sıklığı %0,2-1 arasında değişir (30). En önemli nedeni yetersiz veya başarısız biliyer drenajdır. Malign darlıklara stent takılması, sarılık, primer sklerozan kolanjit başlıca risk faktörleridir (26,33). Safra kesesinde taş varlığı, sistik kanalı obstrükte eden stentler kolesistit için risk oluştururlar.

İnfeksiyöz komplikasyonların başlıca tedavisi biliyer drenajdır. Profilaktik antibiyotik kullanımının yararı gösterilememiştir. Amerika Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE) tanı amaçlı ERCP' de profilaktik antibiyotik kullanımını önermemektedir. Buna karşılık; yetersiz biliyer drenaj olgularında, pankreatik kist, psödokist olgularında işlem öncesi enterik gram negatif mikroorganizmaları ve enterokokları kapsayacak antibiyotik kullanımı önerilmektedir.

2.3.6.4. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

ERCP gerektiren patolojilerin önemli bir bölümü ileri yaş grubunu ilgilendiren hastalıklardır. Yaşlı hastalarda kalp damar hastalıklarının sık görülmesi nedeniyle ERCP sırasında kardiyopulmoner komplikasyon gelişme ihtimali vardır. Bu ihtimal düşük olup, %1' in altındadır (33). Arteryal hipoksi, ritm bozuklukları, aspirasyon, işlemin 30 dakikanın üzerinde olması miyokardiyal iskemi riskini arttırmaktadır. Bu nedenle yaşlı olgular işlem sırasında monitörize edilmeli, ritm ve EKG değişiklikleri takip edilmelidir.

ERCP pankreatiti, ERCP' nin en sık görülen komplikasyonu olup bir sonraki başlıkta ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2.4. ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ PANKREATİTİ

ERCP safra ve pankreas kanalıyla ilgili hastalıklarda önemli rol oynar. İnvaziv bir işlem olup hasta açısından bir çok riske yol açmaktadır. ERCP' nin en yaygın komplikasyonu hastaların ortalama %2-10' unda görülen(düşük riskli hastalarda %2-4, yüksek risk hastalarda %8-40) akut pankreatittir (34, 35). 108

randomize kontrollü çalışmayı içeren güncel bir meta analizde insidansın % 9,7 olduğu, mortalitenin % 0.7 olduğu görülmüştür (36).

Post-ERCP pankreatiti önlemek veya ciddiyetini azaltmak için sayısız strateji geliştirilmiştir; ancak bunlardan çok az bir bölümününün efektif olduğu gösterilmiştir ve klinik uygulamada yerini almıştır. Bunlardan birincisi dikkatli hasta seçimidir. ERCP belirli riskler taşımaktadır. ERCP yerine, endikasyon varsa daha yeni, daha az invaziv tanısal yöntemler kullanılabilir.

İkinci olarak pankreatit gelişimi için en önemli risk faktörlerinin belirlenmesi önerilir. Yüksek riskli hastalarda pankreatik kanala stent yerleştirilmesi gibi spesifik koruyucu endoskopik prosedürler kullanılabilir. Son olarak pankreatite karşı efektif bir profilaksi sağlayabilecek farmakolojik ajanlar konusunda çalışmalar yürütülmektedir. NSAİ' ler bu konuda umut vermektedir.

2.4.1. Post-ERCP Pankreatitin Tanımı ve Sınıflaması

Post-ERCP pankreatit tanısı, hastalar akut pankreatit semptomları geliştirdiğinde ve pankreatik enzimler yükseldiğinde konulmaktadır. Ancak işlem sonrası karın ağrısına neden olabilecek; işlem sırasında verilen havanın neden olduğu ağrı ve perforasyon gibi diğer nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Serum amilaz düzeyleri hastaların %75 kadarında semptom olmadan artabilir (34). Bu nedenle post-ERCP pankreatit tanımını standardize etmek ve sınıflandırmak için kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterler Cotton kriterleri ve revize edilmiş Atlanta kriterleridir.

Cotton Kriterleri:

1- Hafif: a) yeni veya artmış karın ağrısı ve b) amilaz değerinin işlem sonrası 24 saat içerisinde normal sınırının >3 kat üstüne çıkması ve c) hastanede kalış süresinin 2-3 gün uzaması

2- Orta: 4-10 gün hastanede yatış ihtiyacı

3- Ciddi: a) 10 günden uzun hastanede yatış veya b) komplikasyon gelişmesi (nekrozis veya psödokist) veya c) drenaj veya cerrahi gibi müdahale ihtiyacı

Reviz Edilmiş Atlanta Kriterleri:

1- Hafif: 3 kriterden ikisinin olması

a) Akut pankreatitle uyumlu ağrı

b) Amilaz veya lipazın normal değerinden 3 kat artması

c) Abdominal görüntülemelerde spesifik bulgular ve d) organ disfonksiyonu veya komplikasyon olmaması

2- Orta:

a) 48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği

b) Kalıcı organ hasarına neden olmayan lokal veya sistemik komplikasyonlar

3-Ciddi:

a) 48 saatten uzun süren tek veya çoklu organ yetmezliği

b) SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) gelişmesi

2014 yılında revize edilen Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Kılavuzu iki tanımlamanın kullanılabileceğini söylemektedir. Her iki kriter de ideal değildir. Prospektif çalışmalarda bu iki kriterin korelasyonunun zayıf olduğu gösterilmiştir (37,38).

1991 yılında Cotton ve arkadaşları tarafından geliştirilen kriterlerde, hafif post-ERCP pankreatit; hastanede yatışa neden olan veya hastanede yatış süresini 2-3 gün uzatan, pankreatit düşündüren abdominal ağrı ve prosedür sonrası 24 saat içerisinde serum amilaz düzeyinde normal üst sınıra göre en azından 3 kat artış olarak tanımlanmıştır (39). Daha sonra bu kriterlerin modifikasyonları da ortaya atılmıştır. Lipazın, amilaza alternatif olarak kullanılması ve ağrının yeni gelişmiş olması veya var olan ağrının daha kötüleşmiş olması bu modifikasyonlardandır (40). Orta ciddiyet 4-10 gün hastanede yatış ihtiyacının olmasıdır. Ciddi post-ERCP pankreatit ise 10 günden uzun hastanede yatış ihtiyacı veya komplikasyon gelişmesi (nekrozis veya psödokist) veya drenaj veya cerrahi gibi müdahale ihtiyacıdır (39).

İkinci tanım 2012 yılında revize edilen Atlanta kriterleridir. Burada sayılan üç kriterden ikisi sağlanmalıdır: (i) akut pankreatitle uyumlu ağrı (ii) amilaz veya lipazın normal üst değerinden 3 kat artması (iii) Abdominal görüntüleme (MR, BT, USG) spesifik bulgular (41). Bu sınıflandırmada yine akut pankreatit hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmaktadır. Atlanta kriterleri sadece post-ERCP pankreatit için geliştirilmemiştir, pankreatitin tüm nedenlerinde kullanılmaktadır. Çoğu çalışma pankreatit tanımı için Cotton veya benzer kriterleri kullanmıştır, ancak revize edilmiş Atlanta' nın çalışmalarda kullanılması da giderek artmaktadır.

2.4.2. Post-ERCP Pankreatit Patogenezi

Sayırsız teori olsa da pankreatite neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bu teorilerin ortak son noktası inflamatuvar yolakların aktivasyonudur. Papillanın veya pankreatik sfinkterin mekanik obstrüksiyonu, kontrast ve su enjeksiyonuna bağlı hidrostatik hasar, kontrast enjeksiyonuna bağlı alerjik veya kimyasal hasar ERCP sırasında gelişebilmesi mümkün mekanizmalardır. Enstrümantasyon sırasında veya elektrokoterizasyonun neden olduğu termal hasar nedeniyle pankreatik kanalda, safra yolunda veya ampullada hasar, ödem, perforasyon oluşabilir ve bunlar pankreatik sekresyonun akımında obstrüksiyona neden olabilir. Aynı mekanizmalar proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olup hasara neden olabilirler. Luminal kontaminasyonun safra yollarına aktarılması nedeniyle infeksiyonun da rol aldığı düşünülmektedir (42).

Sonuç olarak inflamasyon kaskadı başlar ve bu süreçte zimojenlerin erken intra-asinar aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin kemoatraksiyonu ve inflamatuvar sitokin ve mediyatörlerin salınımı görülür. Bu kaskad sınırlı lokal bir inflamasyona neden olabileceği gibi sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu da başlatabilir (43).

2.4.3. Post-ERCP Pankreatitin Risk Faktörleri ve Göstercileri

Post-ERCP pankreatitin risk faktörlerini tanımlamak üzere sayısız tek merkezli ve çok merkezli çalışmalar ve meta-analizler yürütülmüştür. Veriler

hasta ilişkili, uygulayan ilişkili ve prosedüre bağlı risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 4: Post-ERCP pankreatit risk faktörleri

| Hasta İlişkili | Uygulayan İlişkili | Prosedür İlişkili |
|---|--------------------|--|
| Genç yaş Kadın cinsiyet SOD disfonksiyonu Normal serum billirubini Geçirilmiş post-ERCP pankreatit Tekrarlayan pankreatit öyküsü | Deneyim | Zor kanülasyon Kanülasyon girişimi sayısı Pankreatik kanal kanülasyonu Pankreasa kontrast geçişi Ön kesi ile sfinkterotomi Ampullektomi |

2.4.3.1. Hasta ilişkili Risk Faktörleri

Post-ERCP pankreatit açısından hasta ilişkili risk faktörleriyle ilgili pek çok tanımlayıcı çalışma mevcuttur. Güncel çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan risk faktörleri; genç yaş, kadın cinsiyet, oddi sfinkter disfonksiyonu, post-ERCP pankreatit öyküsü, normal serum billirubini ve rekürren pankreatittir (34,35). Retrospektif çalışmalarda bazı pankreatotoksik ilaçların kullanımı (valproik asit, azatioprin, östrojen gibi), sigara içme yine önemli olabilecek potansiyel risk faktörleri olarak belirtilmiştir.

Önemli bir nokta olarak; post-ERCP pankreatitin risk faktörlerinin additif belki de sinerjistik olduğu gösterilmiştir. Birlikte sayıldığında yukarıda sayılan kriterler, bir hasar sonrası pankreasın inflamasyonuna özellikle yatkın olan bir hasta grubunu tanımlamaktadır. Bu populasyon özel önlemlere ihtiyaç duymaktadır. Örneğin bir çalışmada; oddi sfinkter disfonksiyonu olan, serum bilirubin düzeyleri normal olan genç kadınlarda riskin %18 olduğu gösterilmiştir, diğer populasyonlardaysa bu risk %1,1 bulunmuştur. Eğer aynı hastada safra taşı bulgusu yoksa ve kanülizasyon zor olmuşsa pankreatit gelişme riski %40' a ulaşmıştır (35,44,45).

Risk gruplarındaki post-ERCP pankreatit insidansı ile ilgili çok sayıda randomize çalışmanın 2014 yılında yapılan sistematik analizinde, 108 çalışma ve 13.296 hasta dahil edilmiştir (36). Post-ERCP pankreatitin ortalama insidansı %9,7 bulunmuştur, bunlardan %8,6' sı hafif ciddiyette, %3,9' u orta ciddiyette, %0,8' i ise şiddetlidir. Yüksek riskli gruplardaysa post-ERCP pankreatitin insidansı %14,7' dir. Bu çalışma şiddetli post-ERCP pankreatitin yüksek risk alt gruplarla (%0,8), diğer risksiz kabul edilen gruplar arasında (%0,4) fark etmediğini göstermiştir. Bu durum, randomize kontrollü çalışmaların arasındaki risk sınıflandırmasındaki heterojeniteye bağlı olabilir.

2.4.3.2. Uygulayıcıya Bağlı Risk Faktörleri

Post-ERCP pankreatit riskiyle endoskopistin tecrübesi, merkezde yapılan işlem sayısı ve işleme eğitim alan kişilerin dahil olmasının arasındaki ilişkide çelişen veriler mevcuttur (35). İtalya'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, 3635 prosedür incelenerek post-ERCP pankreatitin insidansı değerlendirilip, endoskopi merkezinin ve uygulayanın tecrübesi kıyaslanmıştır. İşlemi çok sık uygulayan merkezlerle daha az sayıda uygulayan merkezler arasında bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda uzman ve uzman olmayan endoskopistler arasında post-ERCP pankreatit oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (46). Bir diğer büyük, prospektif, çok merkezli çalışmada; endoskopist tarafından uygulanan ERCP sayısının biliyer sfinkterotomi yapıldıktan sonra görülen pankreatit oranını etkilemediği gösterilmiştir (40).

2.4.3.3. Prosedür İlişkili Pankreatit

Prospektif çalışmalarda veya meta-analizlerde post-ERCP pankreatit açısından risk oluşturan çok sayıda teknik faktör bulunmuştur. Zor kanülasyon (safra yollarının kanülizasyonu için çok sayıda deneme veya normale göre daha fazla zaman harcanması olarak tanımlanmaktadır.), ampullada travmaya neden olarak pankreatit riskini diğer faktörlerden bağımsız olarak artırır (34,40,47). Kanülasyon için deneme sayısı arttıkça pankreatit riski artmaktadır. Tüm ERCP prosedürü tiplerinin dahil edildiği bir çalışmada beşten az deneme yapıldığında pankreatit oranı %3,3, 6-20 denemede %9, 20'den fazla deneme yapıldığındaysa %14,9 olarak görülmüştür. Kanülasyon denemelerinin 10

dakikadan uzun sürmesi de riski artırır. Yakın zamanlı prospektif çalışmalarda 5 dakikadan uzun bir sürenin dahi post-ERCP pankreatit riskini, daha kısa süreli denemelere kıyasla arttırdığını söylemektedir (48). Pankreatik kanal kanülasyonu, pankreatik kanal injeksiyonu/pankreatogram, kesi öncesi sfinkterotomi, pankreatik sfinkterotomi ve ampullektominin de post-ERCP pankreatit için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (34,37,46,49,50).

2.4.3.4. Post-ERCP Pankreatit Göstergeleri

Gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki; serum amilaz veya lipaz düzeyindeki 1,5 kattan daha az artışlar veya üst limitin 4 katından daha düşük düzeylerde 2-4. saatlerde bakılan amilaz, lipazın post-ERCP pankreatit için çok yüksek negatif prediktivite değeri vardır. Bu nedenle, eğer hasta prosedürden sonraki gün taburcu edilecekse, hasta ağrı hissetse bile eğer 2-6. saatlerde bakılan amilaz lipaz değerleri, cut-off değerlerinin altındaysa hastayı taburcu etmek güvenlidir (37).

2.4.4. Önleyici Stratejiler

Post-ERCP pankreatit riskini azaltabilecek çok sayıda strateji geliştirilmiştir. Dikkatli hasta seçimi, prosedür ilişkili teknik seçimi, farmakolojik ajanlar ve rektal NSAİ kullanımı çokça kabul görenlerdir.

2.4.4.1. Hasta Seçimi

ERCP' nin maliyeti ve morbiditesi göz önüne alındığında, dikkatli hasta seçimi elzemdir. ERCP spesifik endikasyonlarda ve primer olarak terapötik bir prosedür olarak risk açısından değerlendirilmiş hastalarda kullanılmalıdır (51,52). ERCP' nin tanısal kullanımının yerini, EUS VE MRCP gibi güvenli yöntemler almıştır.

Şüpheli koledokolitiazisin değerlendirilmesinde MRCP %85-92 sensitivite, %93-97 spesifiteye sahiptir (53,54). EUS sensitivitesi %97' dir, negatif prediktif değeri %100' dür . Helikal BT safra yolu taşlarında %65-88 sensitiviteye, %73-97 spesifiteye sahiptir. Helikal BT düşük sensitivite ve radyasyon maruziyeti nedeniyle biliyer patolojilerde diagnostik bir araç olarak ilk sıralarda kullanılmaz (55,56,57,58).

2.4.4.2. Prosedürle İlgili Stratejiler

Post-ERCP pankreatitte aletlerin seçimi ve teknik çok önemli rol oynamaktadır. Kılavuz kullanılarak yapılan kanülasyon ve profilaktik pankreatik stent yerleştirilmesi yüksek riskli hastalarda en çok kullanılan iki tekniktir.

a) Kılavuz Tel Kullanılarak Kanülasyon

Bu terim; hidrofilik bir kılavuz telin safra kanalı veya pankreatik kanala yerleştirilerek, sfinkterotomi yapmadan önce veya katater yerleştirilmeden önce fluoroskopik olarak yerleşimin doğrulanması demektir. Bu yöntemle; papiller travmanın azaldığına, biliyer kanülasyon başarısının arttığına ve pankreatik kanala kontrast enjeksiyonunun azaldığına böylece de post-ERCP pankreatitin azaldığına inanılmaktadır. Kılavuz tel ampulladan daha kolay geçer. Kılavuz tel kullanmanın riskleri ise; yanlış bir pasaj açmak, perforasyon ve pankreatik kanal hasarıdır; ancak bu riskler yumuşak başlı ve hidrofilik kaplı teller kullanılırsa azalır (59).

Başarılı biliyer kanülasyon oranlarının kılavuz tel kullanılırsa arttığı gösterilirken, bu yöntemin post-ERCP pankreatiti azaltma konusunda etkinliği konusunda karışık veriler mevcuttur (60,61,62,63).

b) Profilaktik Pankreatik Kanal Stenti

Pankreatik kanala stent yerleştirmenin post-ERCP pankreatit riskini önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Pankreatik kanalın içine doğru yerleştirilmiş bir stentin pankreatik sekresyonun akışını sağladığı ve bu yapılarıdaki hasar veya ödeme bağlı oluşabilecek akım bozukluklarını engellediği düşünülmektedir.

Post-ERCP pankreatitten korunma amacıyla profilaktik stent yerleştirilmesinin etkinliğini destekleyen son dekatta çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. 14 randomize kontrolü çalışma (totalde 1541 hasta)'nın meta analizinde hem yüksek risk gruplarında hem de miks risk gruplarında post-ERCP pankreatit riskinde azalma görülmektedir. Bu çalışma önceki meta-analizlerin bulgu ve önerilerini doğrulamıştır, aynı zamanda pankreas kanalına stent takmanın hafif, orta ve ciddi post-ERCP pankreatit görülme sıklığını

azalttığını doğrulamıştır (64). Stentin geri çıkarılması için ek bir seansa ve dolayısıyla da masrafa ihtiyaç vardır. Ek seansın stent oklüzyonu veya içeriye doğru stent migrasyonu gibi komplikasyonlardan kaçınmak için 1-2 hafta içerisinde yapılması önerilmektedir (65,66,67).

c) Diğer Teknikler

Ön kesi sfinkterotomi, biliyer yola ulaşım sağlamak için son tercih edilen yöntemlerden birisidir. Kullanımı post-ERCP pankreatit riskini arttırmaktadır. Ancak artan bu risk, sfinkterotomi öncesi denenen ve başarısız olan kanülizasyon denemelerine de bağlanabilir. Ön kesi sfinkterotomi yapmak için değişik teknikler mevcuttur; ancak ince iğne fistülotomi post-ERCP pankreatit açısından en düşük riske sahip olmaktadır ve ilk tercih teknik olarak önerilmektedir (37).

2.4.4.3. Medikal Yönetim

Endoskopik teknikler kullanılarak post-ERCP pankreatit riskini azaltmak zor bir işlemdir; bu nedenle işlem öncesi veya sonrası verilerek profilaksi sağlayacak bir farmakolojik ajan bulmak için çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak hayvan deneylerinde veya küçük randomize gruplarda umut veren çoğu ilaç daha büyük deney gruplarında yararlı olarak değerlendirilememiştir. Farmakolojik tedavinin mantığı, post-ERCP pankreatit gelişimine neden olduğu düşünülen yolakların bozulması şeklindedir. Bu nedenle ajanlar etki mekanizmalarına göre gruplandırılabilirler.

a) Oddi Basıncının veya Spazmının Azaltılması

Teorik olarak; oddi sfinkteri üzerinden akımı arttırarak pankretik sekresyonların drenajını arttırabilen çok sayıda farmakolojik ajan öne sürülmüştür. Bunlar nifedipin, botulinum toksini, papillaya uygulanan topikal lidokain, sekretin ve tip-5 fosfodiesteraz inhibitörleridir. Ancak bunların hiçbirinin gerçekten yararının olup olmadığı gösterilememiştir. Bu kategoride sadece nitratlar etkin olabilme umudu vermiştir.

Topikal, dilalti, transdermal ve intravenöz yoldan verilen nitratlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir, çok sayıda randomize kontrollü çalışmadan farklı/çelişen

sonuçlar alınmıştır. Dört meta analiz, nitrat tedavisiyle birlikte post-ERCP pankreatitte önemli bir risk azalması olduğunu göstermiştir; ancak beşinci çalışma hiçbir fark göstermemiştir (68,69,70). 2014 yılında yayınlanan tek merkezli, çift kör randomize kontrollü çalışmada indometazin ve nitrat birlikte kullanıldığında post-ERCP pankreatit riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (71). Çelişkili deliller ve nitratların neden olabileceği hipotansiyon, baş ağrısı ve tansiyonda hızlı düşme gibi yan etkilerden dolayı net bir karar vermeden önce hala çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

b) Panreatik Sekresyonların Azalması

Somatostatin ve sentetik analogları, oktreotid gibi pankreas sekresyonunu inhibe eden ajanları inceleyen çalışmalarda bu ilaçların etkinliğiyle ilgili yine kafa karıştırıcı veriler elde edilmiştir (72,73,74). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, oktreotidin ERCP sonrası gelişen hiperamilazeminin engellenmesindeki rolü araştırılmıştır (74). İşlemden 30 dk. önce ya 0.1 mg oktreotid yada plasebo cilt altı yapılarak deney ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında serum amilazının benzer seyir gösterdiği görülmüştür (74). Sonuç olarak bu ajanların yararlılığı henüz belirli değildir ve şu an rutin olarak kullanımları önerilmemektedir.

c) Proteolitik Enzimlerin inhibisyonu

Post-ERCP pankreatite proteolitik enzimlerin erken aktivasyonunun neden olduğu teorisinin üzerinde durularak gabeksat, nafamostat ve ulinastatin gibi proteaz inhibitörleri denenmiştir. Bazı çalışmalar küçük yararlar gösterirken, bazı çalışmalar hiçbir etki göstermemiştir. 2011 yılında yapılan büyük bir meta analide küçük ancak istatistiksel açıdan önemli bir risk azalması gösterilmiştir (75). Alt grup analizinde gabeksat ile istatistiksel açıdan önemli bir etkinlik gösterilememiştir, ulinastatin ise kafa karıştırıcı sonuçlar vermiştir. Daha sonra yapılan gabeksat, ulinastatin ve plaseboyu kıyaslayan bir çalışmada gabeksat'ın post-ERCP pankreatiti önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir; ancak bu çalışma randomize değildir, retrospektif bir çalışmadır ve 5.5 yıllık bir süreçte farklı aralıkları kapsamaktadır (76).

d) İnflamatuvar Kaskadların İnhibisyonu

NSAİ dahil sayısız antiinflamatuvar ajan, steroidler, antimetabolitler (allopurinol, 5-FU), anti-oksidanlar ve antiinflamatuvar etkileri olan diğer ilaçlar (heparin, risperidon) post-ERCP pankreatit profilaksisi için denenmiştir. Bu ilaçlar, pankreatit gelişmesinde ortak son yol olduğu düşünülen inflamatuvar kaskadı bozarlar. Çalışma ajanları, fosfolipazA2, lökositler veya diğer inflamatuvar hücreler, sitokinler gibi inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkilerine göre seçilirler (43). Çok sayıda çalışmanın arasından rektal NSAİ'ler (indometazin ve diklofenak) post-ERCP pankreatitin önlenmesinde en güvenilir ve yararlı ajanlar olarak ön plana çıkmıştır (77,78)

Avrupa kökenli rehberler rektal NSAİ'lerin rutin olarak kullanılmasını önerirken, Amerika kökenli rehberlerde bu konuda henüz bir fikirbirliği yoktur (37).

e) Agresif Hidrasyon

Her ne nedenle gelişirse gelişsin akut pankreatitin temel tedavisi intravenöz sıvı resüsitasyonudur. Agresif hidrasyon mikrovasküler hipoperfüzyonu engeller; böylece hücre ölümünün önüne geçer (79). Akut pankreatitte ringer laktat solüsyonu tercih edilmektedir. Ringer laktat solüsyonunun kullanımı, izotonik sodyum klorür solüsyonundan farklı olarak asidozun önüne geçer. Asidozun pankreatik enzimlerin aktivasyonunu indüklediği düşünülmektedir (80). Ayrıca ringer laktat solüsyonu en fizyolojik solüsyondur ve ekstraselüler sıvı kompozisyonu üzerinde etkisi en az olan solüsyondur. 2014 yılında yapılan bir pilot çalışmada, ringer laktat solüsyonu ile yapılan agresif hidrasyonun volüm yüküne bağlı ciddi komplikasyonlara neden olmadan post-ERCP pankreatit oranını azalttığı gösterilmiştir (79). Prosedür öncesinde, sırasında veya sonrasında iv hidrasyonun yararları konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için; araştırmanın konusunu ve amacını içeren yazılı izin dilekçesi ile araştırmanın yürütüleceği Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' na başvuruldu ve yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmanın tüm safhalarında insan ve hasta haklarına riayet edildi. (Etik kurul karar no: 2017/58. Tarih: 09/03/2017)

3.2. Çalışmanın Tanımı ve Hasta Seçimi

Tek merkezli, klinik, prospektif ve kontrollü olan bu çalışmaya; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı' na başvuran, tanı ve tedavi amaçlı ERCP endikasyonu konulan 32 hasta dahil edildi. Buxbaum ve ark. (2014) çalışmasında iki grup ve 2 farklı zamanda alınan ölçümler bulunmaktadır (79). Bu makaledeki tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) referans alınmıştır. Buradaki değerlerden yararlanılarak, deneme düzeninde her bir grup için tekrarlı ölçümler arasındaki değişimin (etki büyüklüğü) 1 olmasına karar verilmiştir. Dolayısıyla, etki büyüklüğünün 1, 0.05 tip I hata ve 0.80 güç ile her bir grupta gerekli olan örneklem büyüklüğünün 16 olmak üzere toplamda çalışmaya 32 hastanın alınmasına karar verilmiştir (81). Çalışmaya 18-70 yaş arası hastalar dahil edildi. Aşağıda belirtilen kriterlere sahip hastalar ise çalışma dışı bırakıldı:

- Akut pankreatit tanısı
- Sepsis olanlar da dahil olmak üzere devam eden hipotansiyon
- Kalp yetmezliği (>NYHA (New York Heart Association; New York Kalp Cemiyeti) sınıf II)
- Böbrek yetmezliği (kreatin klirensi < 40 ml/dk)
- Ağır karaciğer yetmezliği (albumin < 3 mg/dl)
- Solunum yetmezliği (oksijen satürasyonu <%90)
- >70 yaş
- Gebelik
- Hiponatremi ve hipernatremi
- Ödem

- Asit
- Kontrast ajan alerjisi
- Geçirilmiş ERCP öyküsü

Hasta ve yakınlarına işlem hakkında bilgilendirme yapıldı ve onam alındı.

Hastalardan işlem öncesi ayrıntılı anamnez alınarak yaşı, cinsiyeti, alkol ve sigara kullanım öyküsü, ilaç allerjisi, ek hastalıklar ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Geçirilmiş kolesistektomi öyküsü, geçirilmiş pankreatit atağı ve ERCP öyküsü sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayene yapıldı. İşlem öncesi hastaların hemogram, hemostaz testleri (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, international normalized ratio), total bilirubin, direk bilirubin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT), amilaz ve lipaz, üre, kreatin ve elektrolit değerlerine bakıldı. İşlem öncesi komorbiditeler göz önünde bulundurularak elektrokardiyogram ve akciğer grafisi istendi.

Çalışmaya dahil edilen 32 hasta, 16' sını deney grubunda 16' sını kontrol grubunda olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubuna işlem öncesi sıvı yükleme yapıldı, kontrol grubuna ise yapılmadı. Tüm hastaların gece yarısından sonra oral alımı kesildi ve ERCP işlemi sabah saat 10:00' da başlandı. Deney grubunun işlem öncesi 4-2-1 kuralı ile saatlik sıvı ihtiyacı belirlendi (82). Sabah saat 08:00' da 10 saatlik ihtiyaca göre hesaplanan toplam sıvı miktarı 2 saat içinde yükleme yapıldı (82). İşleme başlangıç saatinden oral alıncaya dek 1.5ml/kg/h iv infüzyon yapıldı (82). Kontrol grubuna ise sıvı yüklemesi yapılmaksızın deney grubundaki gibi işleme başlangıç saatinden oral alıncaya dek 1.5ml/kg/h iv infüzyon yapıldı. Hidrasyon için Ringer Laktat solüsyonu kullanıldı. İşlem sonrası 4. saatte ve 24.saatte tekrarlanan amilaz ve lipaz ölçümleri yapıldı. Ayrıca işlem sonrası hastalar karın ağrısı, bulantı ve kusma, ateş açısından takibe alındı.

Hastaların tamamında işlem esnasında kılavuz tel kullanıldı. İşlem, zorluk derecesine göre kolay ve zor olarak değerlendirildi (83,84,85,86).

Akut pankreatit tanımı ve şiddet derecelendirilmesi Atlanta 2012 kriterlerine göre yapıldı (41). Bu tanımlamaya göre pankreatit şiddetine göre; 1- Hafif: 3 kriterden ikisinin olması a) Akut pankreatitle uyumlu ağrı, b) Amilaz veya lipazın normal değerinden 3 kat artması, c) Abdominal görüntülemeye

spesifik bulgular ve d) organ disfonksiyonu veya komplikasyon olmaması
2- Orta: a) 48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği, b) Kalıcı organ hasarına neden olmayan lokal veya sistemik komplikasyonlar, 3-Ciddi: a) 48 saatten uzun süren tek veya çoklu organ yetmezliği, b) SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) gelişmesi olarak değerlendirildi (41).

Gruplar ERCP endikasyonları, zorluk derecesi, komplikasyonlar (kalp, böbrek, solunum dahil), pankreas enzim yüksekliği (normalin üst sınırıX3) ve pankreatit yönünden karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi. Sürekli ölçümlerde gruplar arası farklılıklar Student t testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. Ayrıca gruplarda farklı zamanlarda alınmış ölçümler arasındaki farklılıklar ise tekrarlanan ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile test edildi. Varyans kovaryans matrislerinin küresellik varsayımı Greenhouse-Geiser kriterine göre bakıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

4.1. Cinsiyet ve Pankreatit Arasındaki İlişki

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tanı ve tedavi amaçlı ERCP yapılan toplam 32 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 32 hastanın 20' si (%62,5) kadın, 12' si (%37,5) erkekti. Deney grubundaki hastalardan 12' si (%75) kadın, 4' ü (%25) erkekti; kontrol grubundaki hastalardan 8' i (%50) kadın, 8' i (%50) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 5: Hastaların cinsiyet dağılımı

| | | Deney Grubu | | Kontrol Grubu | | Toplam | | P |
|----------|-------|-------------|-----|---------------|-----|--------|------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Cinsiyet | Kadın | 12 | 75 | 8 | 50 | 20 | 62,5 | 0.144 |
| | Erkek | 4 | 25 | 8 | 50 | 12 | 37,5 | |
| Toplam | | 16 | 100 | 16 | 100 | 32 | 100 | |

Çalışmada pankreatit gelişimi ile cinsiyet arasında doğrusal bir ilişki olmadığı görüldü. Pankreatit gelişiminin cinsiyetten bağımsız olduğu gözlemlendi ($p=1.000$). Pankreatit gelişmeyen bireylerin %61.9'u kadın, % 38.1'i erkeklerden oluşmaktaydı. Pankreatit gelişen bireylerin % 63.6'sı kadın, % 36.4'ü erkekti. Ayrıca kadınların % 65' inde, erkeklerin ise % 66.7' sinde pankreatit gelişmemiş iken; kadınların % 35' inde, erkeklerin ise % 33.3' ünde geliştiği gözlemlendi.

Tablo 6: Pankreatit gelişimi ve cinsiyet ilişkisi

| | | Kadın | | Erkek | | P |
|------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Pankreatit | Gelişmedi | 13 | 65,0 | 8 | 66,7 | 1.000 |
| | Gelişti | 7 | 35,0 | 4 | 33,3 | |

4.2. Gruplar Arası Yaş Dağılımı ve Pankreatit İlişkisi

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 18-70 arasında değişmekteydi. Çalışmaya dahil edilen 32 bireye ait yaş ortalamaları 48.7 ± 15.2 olarak hesaplandı. Cinsiyetlere göre yaş ortalamalarının dağılımları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.339$). Kadınların yaş ortalamaları 50.8 ± 17.2 , erkeklerin yaş ortalamaları ise 45.3 ± 11.2 olarak hesaplandı.

Deney ve kontrol grupları bazında incelendiğinde de istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p=0.659$). Deney grubundakilerin yaş ortalamaları 47.5 ± 15.3 , kontrol grubundakilere ait yaş ortalaması ise 49.9 ± 15.6 olarak hesaplandı.

Pankreatit gelişimi bakımından yaş ortalamaları incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.635$). Pankreatit gelişmeyenlerde yaş ortalaması 49.7 ± 14.8 iken, gelişenlerde 46.9 ± 16.6 olarak hesaplandı. Ayrıca, deney ve kontrol grupları içerisinde, pankreatit gelişip gelişmemesi bakımından yaş ortalamaları incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri; 0.508; 0.656). Deney grubunda pankreatit gelişmeyenlerde yaş ortalaması 48.5 ± 15.9 iken gelişenlerde 40.5 ± 10.6 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 52.0 ± 13.2 ve 48.3 ± 17.8 olarak hesaplandı.

4.3. Her İki Grubun Pankreatit Gelişimi Açısından İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 21' inde (%65,6) pankreatit gelişmediği, 11' inde (%34,3) ise pankreatit geliştiği gözlemlendi.

Tablo 7: Gruplar arası pankreatit dağılımı

| | | Deney | | Kontrol | | P |
|------------|-----------|-------|------|---------|------|-------|
| | | N | % | N | % | |
| Pankreatit | Gelişmedi | 14 | 87,5 | 7 | 33,3 | 0.009 |
| | Gelişti | 2 | 12,5 | 9 | 56,3 | |

Deney ve kontrol grubu kıyaslandığında; deney grubundaki hastaların %12,5' inde (n=2) pankreatit geliştiği, %87,5' inde (n=14) pankreatit gelişmediği gözlemlendi; kontrol grubundaki hastaların %56,3' ünde (n=9) pankreatit geliştiği, %33,3' ünde (n=7) pankreatit gelişmediği gözlemlendi (Tablo 7) . Pankreatit gelişip gelişmemesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.009).

4.4. Tanı ve Pankreatit İlişkisi

Hastaların 27' sinde (%84,4) tanı koledok taşı, 5' inde (%15,6) tanı malign biliyer darlık idi. Tanı ve pankreatit arasındaki ilişki incelendi. Koledok taşı olan 27 hastanın %70,4' ünde (n=19) pankreatit gelişmedi; %29,6' sında (n=8) pankreatit geliştiği gözlemlendi. Malign biliyer darlık tanısı alan 5 hastanın %40' unda (n=2) pankreatit gelişmedi; %60' unda ise (n=3) pankreatit geliştiği gözlemlendi. Tanı ve pankreatit arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,189).

Tablo 8: Tanı ve pankreatit ilişkisi

| | | Koledok taşı | | Malign biliyer darlık | | <i>P</i> |
|-------------------|------------------|--------------|------|-----------------------|------|--------------|
| | | N | % | N | % | |
| Pankreatit | Gelişmedi | 19 | 70,4 | 2 | 40,0 | 0,189 |
| | Gelişti | 8 | 29,6 | 3 | 60,0 | |

4.5. ERCP Zorluk Derecesinin Tanı ve Pankreatit Gelişimi ile İlişkisi

Zorluk dereceleri bakımından grup, tanı ve pankreatit parametreleri karşılaştırıldı. Deney grubunda 9 hastada (%42,9) , kontrol grubunda ise 12 hastada (%57,1) ERCP kolay oldu. Deney grubunda 3 hastada (%60) ERCP güç olurken , 4 hastada (%66) selektif kanülide edilemedi. Her iki grup arasında ERCP zorluk derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,589$). Tanı ve ERCP zorluk derecesi karşılaştırıldığında işlemin kolay olduğu 21 hastadan %85.7' sinin tanısı koledok taşı, %14.2' sinin tanısı malign biliyer darlık idi. İşlemin zor olduğu 5 hastanın %80' inde tanı koledok taşı, %20' sinde ise malign biliyer darlık idi. Selektif koledok kanülizasyonunun yapılamadığı 6 hastanın %83.3' ünde tanı koledok taşı, %16.7' sinde tanı malign biliyer darlık idi. Tanı ve zorluk derecesi arasında istatistiksel olarak bağımlılık bulunmadı ($p= 0,948$).

Pankreatit ile ERCP zorluk derecesi arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Pankreatit gelişmeyen 14 hastada (%66,7) ERCP kolay oldu, 2 hastada (%40) güç olurken 5 hastada (%83,3) koledok selektif kanülide edilemedi. Pankreatit gelişen 7 hastada (%33,3) ERCP kolay oldu, 3 hastada (%60) güç oldu ve 1 hastada (%16,7) koledok selektif kanülide edilemedi. ERCP zorluk derecesi ve pankreatit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p= 0,317$).

Zorluk dereceleri bakımından grup, tanı ve pankreatit parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bağımlılık gözlenmedi..

Tablo 9: ERCP zorluk derecesi ile grup, tanı ve pankreatit ilişkisi

| | | Kolay oldu | | Güç oldu | | Selektif kanülike edilemedi | | P |
|------------|-----------------------|------------|------|----------|------|-----------------------------|------|-------|
| | | N | % | N | % | n | % | |
| Grup | Deney | 9 | 42,9 | 3 | 60,0 | 4 | 66,7 | 0,589 |
| | Kontrol | 12 | 57,1 | 2 | 40,0 | 2 | 33,3 | |
| Tanı | Koledok taşı | 18 | 85,7 | 4 | 80,0 | 5 | 83,3 | 0,948 |
| | Malign biliyer darlık | 3 | 14,2 | 1 | 20,0 | 1 | 16,7 | |
| Pankreatit | Gelişmedi | 14 | 66,7 | 2 | 40,0 | 5 | 83,3 | 0,317 |
| | Gelişti | 7 | 33,3 | 3 | 60,0 | 1 | 16,7 | |

4.6. Başarı Oranının Tanı ve Pankreatit Gelişimi ile İlişkisi

Başarı oranları parametresi ile grup, tanı ve pankreatit parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bağımlılık gözlenmedi. Deney grubundaki hastaların 12' sinde (%48); kontrol grubundaki hastaların ise 13' ünde (%52) işlem ilk seansta başarılı oldu. Deney grubundaki hastaların 4' ünde (%57,1); kontrol grubundaki hastaların ise 3' ünde (%42,9) işlem 2. seansa bırakıldı (p= 0,669).

Koledok taşı tanısı alan hastaların 21' inde (%84) ; malign biliyer darlık tanısı alan hastaların 4' ünde (%16) işlem ilk seansta başarılı oldu. Koledok taşı tanısı alan hastaların 6' sında işlem 2.seansa bırakılırken; malign biliyer darlık tanısı alan hastaların 1' inde işlem 2.seansa bırakıldı (p=0,912).

Başarı oranı ile pankreatit ilişkisi sorgulandı. Pankreatit gelişmeyen hastaların 16' sında (%64) , pankreatit gelişen hastaların ise 9' unda (%36)

işlem ilk seansta başarılı oldu. Pankreatit gelişmeyen hastaların 5' inde ve pankreatit gelişen hastaların 2' sinde işlem 2.seansa bırakıldı (sırasıyla yüzdeleri %71,4; %28,6) (p= 0,715).

Bu parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 10: ERCP başarı oranı ile grup, tanı ve pankreatit ilişkisi

| | | Başarılı | | 2.Seansa bırakıldı | | P |
|------------|-----------------------|----------|------|--------------------|------|-------|
| | | N | % | N | % | |
| Grup | Deney | 12 | 48,0 | 4 | 57,1 | 0,669 |
| | Kontrol | 13 | 52,0 | 3 | 42,9 | |
| Tanı | Koledok taşı | 21 | 84,0 | 6 | 85,7 | 0,912 |
| | Malign biliyer darlık | 4 | 16,0 | 1 | 14,3 | |
| Pankreatit | Gelişmedi | 16 | 64,0 | 5 | 71,4 | 0,715 |
| | Gelişti | 9 | 36,0 | 2 | 28,6 | |

4.7. Gruplarda Tekrarlanan Amilaz Ölçümleri

Deney grubundaki hastalarda amilazın min-max (minimum-maximum) değeri başvuruda 27-163, 4.saatte 64-1865 ve 24.saatte 44-1098 olarak bulundu. Kontrol grubundaki hastalarda ise amilazın min-max değeri başvuruda 22-459, 4.saatte 84-1347 ve 24.saatte 73-8467 olarak bulundu.

Amilaz sonuçları incelendiğinde, hem deney grubunda hem de kontrol grubunda, tekrarlanan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi (sırasıyla p değerleri: 0.001 ve <0.001). Deney grubundaki tekrarlanan ölçümler incelendiğinde, başvurudaki amilaz değerlerinin 4. ve 24.

saatteki amilaz değerlerine göre oldukça düşük olduğu ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla p değerleri: 0.001 ve 0.036). Ayrıca, 4. saatteki amilaz değerlerinin 24. saattekine göre oldukça fazla olduğu ve bu farklılığın da anlamlı olduğu belirlendi (p=0.004). Kontrol grubundaki amilaz sonuçlarına bakıldığında, sadece başlangıçtaki ölçüm değerlerinin 4. ve 24. saatteki ölçüm değerlerine göre oldukça düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla p değerleri; 0.001 ve 0.002). 4. Saatteki ölçüm değerleri 24.saateki ölçüm değerlerinden yüksek bulunmasına rağmen aradaki farklılık tesadüften kaynaklanmaktadır (p=0.877).

Amilazın farklı zamanlarda alınan ölçümlerinin gruptaki değişimi incelendiğinde ise, başvuruda kontrol grubundaki ölçüm değerinin deney grubundakinden düşük olmasına rağmen diğer zamanlarda ise kontrol grubunun ölçüm değerlerinin daha yüksek olduğu belirlendi. Minimum, maksimum, ortanca, % 25-75 yüzdeler ve p değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 11).

4.8. Grublarda Tekrarlanan Lipaz Ölçümleri

Deney grubundaki hastalarda lipazın min-max değeri başvuruda 20-265, 4.saatte 23-1245, 24.saatte 20-1403 olarak bulundu. Kontrol grubundaki hastalarda ise lipazın min-max değeri başvuruda 21-555, 4.saatte 21-5188 ve 24.saatte 19-1425 olarak bulundu.

Lipaz sonuçları incelendiğinde, sadece kontrol grubunda, tekrarlanan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi (p=0.039). Kontrol grubundaki lipaz sonuçlarına bakıldığında, sadece başlangıçtaki ölçüm değerlerinin 4. ve 24. saatteki ölçüm değerlerine göre oldukça düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla p değerleri; 0.007 ve 0.017). 4. saatteki ölçüm değerleri 24.saateki ölçüm değerlerinden düşük olmasına rağmen aradaki farklılık tesadüften kaynaklanmaktadır (p=0.587).

Lipazın farklı zamanlarda alınan ölçümlerinin gruptaki değişimi incelendiğinde ise, başvuruda kontrol grubundaki ölçüm değerinin deney grubundakinden yüksek olmasına rağmen aradaki farklılık tesadüften kaynaklanmaktadır. Ancak, 4. ve 24.saatteki ölçümlerde kontrol grubunun

ölçüm değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi ve bu aradaki farklılıkların tesadüften kaynaklanmadığı gözlemlendi. Minimum, maksimum, ortanca, % 25-75 yüzdilik değerleri ve p değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: *: Başvuruda alınan ölçüm değeri ile †: 4.saatte alınan ölçüm değeri ile olan farklılıkları göstermektedir. a:Wilcoxon Sign Rank testine ait p değerleri; b:Friedman testine ait p değerleri

| | | Deney (n=16) | | Kontrol (n=16) | | P ^a |
|--------|----------------|--------------|------------------------------------|------------------|------------------------------------|----------------|
| | | Min-Max | Medyan [%25-75 çeyreklikler] | Min- Max | Medyan [%25-75 çeyreklikler] | |
| Amilaz | Başvuruda | 27-163 | 74,5 [60-118] | 22-459 | 50 [36,25-70,00] | 0,029 |
| | 4. saat | 64-1865 | 123,5* [76-282,5] | 84- 1347 | 306,5* [218,75- 1051,50] | 0,009 |
| | 24. saat | 44-1098 | 105,5*† [69-129] | 73- 8467 | 228* [149,50- 1165,25] | 0,003 |
| | P ^b | 0,001 | | <0,001 | | |
| Lipaz | Başvuruda | 20-265 | 34,5 [25,00-50,78] | 21-555 | 49 [32,4-69,5] | 0,200 |
| | 4. saat | 23-1245 | 55 [30,25- 167,00] | 21- 5188 | 222* [99,50- 1136,75] | 0,016 |
| | 24. saat | 20-1403 | 31 [23,75-71,00] | 19- 1425 | 348* [38,50- 1004,75] | 0,009 |
| | P ^b | 0,214 | | 0,039 | | |

Tablo 12: Gruplardan bağımsız amilaz ve lipazın min-max ve ortalama değerleri.

| | N | Min. | Max. | Ortalama | Std. Sapma |
|-------------------------|----------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| Başvuruda amilaz | 32 | 22 | 459 | 81,25 | 77,690 |
| 4. saat amilaz | 32 | 64 | 1865 | 424,00 | 467,721 |
| 24. saat amilaz | 32 | 44 | 8467 | 615,94 | 1509,209 |
| Başvuruda lipaz | 32 | 20,0 | 555,0 | 70,600 | 101,7532 |
| 4. saat lipaz | 32 | 21,0 | 5188,0 | 470,113 | 965,5873 |
| 24. saat lipaz | 32 | 19,0 | 1425,0 | 348,703 | 476,6943 |

4.9. Her İki Grupta Hiperamilazemi ve Hiperlipazeminin İncelenmesi

Hiperamilazeminin gelişip gelişmemesi ile gruplar arasında istatistiksel olarak bir ilişki söz konusudur ($p=0,015$). İncelendiğinde, deney grubunun yarısında, kontrol grubunun ise %93.8'inde hiperamilazemi geliştiği gözlemlendi. Hiperamilazemi gelişmiş olan bireylerin % 65,2' sinin kontrol grubunda, gelişmeyenlerin ise % 88.9' unun deney grubunda yer aldığı gözlemlendi.

Hiperlipazemi bakımından incelendiğinde de gruplar arasında bağımlılık söz konusudur ($p=0.001$). Deney grubunun %75' inde hiperlipazemi gelişmemiş iken; kontrol grubunun %81.3' ünde gelişmiş olduğu gözlemlendi. Ayrıca, hiperlipazemi gelişenlerin %81.3' ünün kontrol grubunda, gelişmeyenlerin ise % 80' inin deney grubunda yer aldığı gözlemlendi.

Tablo 13: Hiperamilazemi ve hiperlipazeminin gruplar arası karşılaştırılması

| | | Deney | | Kontrol | | P |
|--------------------|-----------|-------|-------|---------|-------|-------|
| | | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Hiper amilazemi | Gelişti | 8 | 50,0 | 15 | 93,8 | 0,015 |
| | Gelişmedi | 8 | 50,0 | 1 | 6,3 | |
| Hiper lipazemi | Gelişti | 4 | 25,0 | 13 | 81,3 | 0,001 |
| | Gelişmedi | 12 | 75,0 | 3 | 18,8 | |

4.10. ERCP Sonrası Üre, Kreatin ve Hematokritin Değerlendirilmesi

ERCP sonrası 4.saatte bakılan üre, kreatin ve hematokrit parametrelerinin deney ve kontrol gruplarında farklılık gösterip göstermediği incelendi. Üre değerinin ortalaması deney grubunda $26,00 \pm 9,70$, kontrol grubunda $26,00 \pm 9,21$ olarak hesaplandı ($p= 1,000$). Kreatin değerinin ortalaması deney grubunda $0,65 \pm 0,16$, kontrol grubunda ise $0,67 \pm 0,15$ olarak hesaplandı ($p= 0,683$). Hematokrit değerinin ortalaması deney grubunda $36,98 \pm 4,01$, kontrol grubunda ise $36,51 \pm 5,22$ olarak hesaplandı ($p= 0,781$). Bu üç parametre için de farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 14: Deney ve kontrol gruplarında üre,kreatin ve hematokrit değerinin karşılaştırılması

| | Deney | Kontrol | P |
|------------|------------------|------------------|-------|
| Üre | $26,00 \pm 9,70$ | $26,00 \pm 9,21$ | 1,000 |
| Kreatin | $0,65 \pm 0,16$ | $0,67 \pm 0,15$ | 0,683 |
| Hematokrit | $36,98 \pm 4,01$ | $36,51 \pm 5,22$ | 0,781 |

5.TARTIŞMA

Pankreatit, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP)' nin en sık görülen komplikasyonudur. Rastgele seçilen hasta gruplarında %2-10, yüksek riskli hasta gruplarındaysa %20-40 oranında görülmektedir. Post-ERCP pankreatite neden olan durumlarla ilgili birçok gelişme mevcuttur ve birçok koruyucu strateji geliştirilmiştir. Çalışmamızın amacı ERCP sonrası gelişen pankreatitin engellenmesinde, işlem öncesi Ringer Laktat solüsyonu ile yapılan agresif hidrasyonun rolünü araştırmaktır. Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 11' inde (%34,3) pankreatit gelişti. Deney grubundaki hastaların %12,5'inde, kontrol grubundaki hastaların ise %56,3' ünde pankreatit geliştiği gözlemlendi. Her iki grup karşılaştırıldığında işlem öncesi uygulanan agresif hidrasyonun post-ERCP pankreatit riskini azalttığı gözlemlendi (p= 0,009).

Çalışmamızda ERCP pankreatiti gelişimi üzerinde gruplar yaş, cinsiyet, işlem endikasyonu, işlem başarı oranı ve zorluk dereceleri açısından karşılaştırıldı; ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Masci ve ark. yaptığı bir meta-analizde kadın cinsiyet ERCP pankreatiti gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuş ve erkeklere oranla ERCP pankreatitinin 2 kat daha fazla gelişebileceği bildirilmiştir (47). Kadınlarda görülen OSD ve safra taşlarının ERCP pankreatiti riskini arttırdığı düşünülmüştür (47). Bizim çalışmamızda pankreatit gelişmeyen bireylerin %61.9'u kadın, % 38.1'i erkeklerden oluşmaktaydı. Pankreatit gelişen bireylerin ise % 63.6'sı kadın, % 36.4'ü erkekti. Ayrıca kadınların % 65' inde, erkeklerin ise % 66.7' sinde pankreatit gelişmemiş iken; kadınların % 35' inde, erkeklerin ise % 33.3' ünde geliştiği gözlemlendi. Sonuç olarak, pankreatit ile cinsiyet arasında doğrusal bir ilişki kurulamadı (p= 1.000). Bu sonucun hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Genç yaşın post-ERCP pankreatit gelişimi üzerinde risk faktörü olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. Freeman ve ark. tarafından genç yaş, post-ERCP pankreatit için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (87); bu öneri, iki çok değişkenli analizde doğrulanmıştır (88,89). Fakat Freeman ve ark.'ın daha sonra yaptığı prospektif, çok merkezli çalışmada ise genç yaşın tek değişkenli analizlerde risk faktörü olabileceği, çok değişkenli analizlerde ise risk faktörü

olmadığı düşünölmüştür (90). Bu çalışmaya dahil edilen 1963 ERCP vakasının 131 (%6,7) inde pankreatit gelişmiştir. Risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde, 32 risk faktörünün 23' ü anlamlı bulunmuştur ve bunlardan bir tanesi de yaştır (<55 yaş; $p=0.001$). Çok değişkenli analizde ise yaş risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu durum, bu ve önceki çalışmalara yaşlı hastalarda daha sık görölen ve sıklıkla maligniteye bağı gelişen sarılık gibi değişkenlerin dahil edilmemesine bağlanmıştır. Ayrıca bu durumun yaşa bağı pankreatik atrofiye de bağı olabileceğı tartışılmıştır. Bizim çalışmamızda pankreatit gelişimi bakımından yaş ortalamaları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.635$). Ayrıca, deney ve kontrol grupları içerisinde, pankreatit gelişip gelişmemesi bakımından yaş ortalamaları incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri; 0.508; 0.656).

Birçok çalışmada ERCP sonuçları, prosedür başarısı ve komplikasyon oranlarına göre raporlanmaktadır; fakat işlemin başarısı birçok faktöre bağımlıdır. Örneğın; tek ve küçük safra yolu taşlarında ERCP işlemi büyük oranda başarılı iken; intrahepatik safra yollarındaki taşlara yönelik işlemler daha yüksek oranda teknik başarısızlıkla sonuçlanır. Schutz ve ark.' in yaptığı retrospektif bir pilot çalışmada ERCP zorluk derecesi ile başarı ve komplikasyonlar ilişkisi incelenmiştir (83). Çalışmada işlem zorluk derecesine göre 5 sınıfa ayrılmıştır ve daha önce işlemi başarısız olup tekrar işleme alınan hastalar için B grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya 187 hasta dahil edilmiştir. Sınıf 5 ve 5B olan hastaların %35'inde işlem başarısız olurken; Sınıf 1-4 hastaların %4' ünde işlem başarısız olmuştur ($p<0,001$). Fakat Sınıf 5 ve 5B grubunda komplikasyonlar daha sık görölmemiştir (%8,7 vs. %4,3, $p=$ anlamlı değil). Sonuç olarak yapılan çalışmada pankreatit de dahil ERCP komplikasyonlarının ERCP zorluk derecesine bağı olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda post-ERCP pankreatit ile ERCP zorluk derecesi ilişkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p= 0,317$).

El Nakeeb ve ark.' in yaptığı prospektif kohort çalışmada yine post-ERCP pankreatit risk faktörleri ele alınmıştır (91). Bu çalışmaya 996 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 454' ü erkek, 442' si ise kadındır. Hastaların yaş ortalaması 58.42 (± 14.72)' dir. Hastaların %10,2' sinde ($n=102$) post-ERCP

pankreatit gelişmiştir ve bu hastaların %78,4' ünde düşük ve orta dereceli pankreatit gelişirken, %21,6' sında şiddetli pankreatit gelişmiştir. ERCP endikasyonları malign biliyer darlık (periampüller tümör, hiler kolanjiokarsinom), taş, benign biliyer darlık, kolesistektomi sonrası biliyer sızıntı olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde genç yaş risk faktörü olarak görülmektedir (p=0,001). Tek değişkenli analizlerde ise yaşın cut-off değeri 35 alındığında genç grupta daha sık post-ERCP pankreatit geliştiği gözlenmiştir (p= 0,0001). Genç hastalardaki bu yüksek insidans yaşın pankreasın ekzokrin fonksiyonuna etkisi, genç yaşta koledokun dar olması ve genç hastalarda OSD insidansının yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada işlem endikasyonu istatistiksel olarak post-ERCP pankreatit gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (p= 0,43); fakat endikasyonun pankreatit şiddeti ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (p= 0,009). Bizim çalışmamızda tanı ve pankreatit gelişimi arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bağımlılık bulunmadı (p= 0,189). Ayrıca çalışmamızda işlem endikasyonu ile pankreatit şiddeti arasındaki ilişki incelenemedi; çünkü çalışmamızda pankreatit, geliştiği tüm hastalarda hafif şiddette idi.

Sebebi ne olursa olsun; akut pankreatitin tedavisi intravenöz sıvı resüsitasyonudur. Pankreatit patofizyolojisi altında yatan temel mekanizma iskemi ve reperfüzyon hasarına neden olan bozulmuş mikrosirkülasyondur. Sitokin ve inflamatuvar medyatörlerin salınımı, kapiller permeabilitede artışa yol açarak intravasküler volümde azalmaya, bozulmuş mikrosirkülasyona ve hemodinamik disfonksiyona neden olur. Deneysel pankreatit modellerinde, hipoperfüzyon daha şiddetli inflamasyonla korelasyon gösterir (79). Agresif hidrasyon intravasküler volümü arttırarak, hemokonsantrasyonu azaltarak ve yeterli doku ve organ perfüzyonu sağlayarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun gecikmesine yol açar ve mortaliteyi azaltır (79). Buxbaum ve ark.'ın yaptığı çalışmada düşük dereceli pankreatitte agresif hidrasyon ve standart hidrasyon karşılaştırılmıştır (92). Çalışmaya organ yetmezliği olmayan 60 pankreatit hastası dahil edilmiştir ve hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Hidrasyon Ringer Laktat solüsyonu ile yapılmıştır. Agresif hidrasyon alan grupta 20/ml/kg bolusu takiben 3 ml/kg/h hızında infüzyona devam edilmiştir. Standart hidrasyon alan grupta 10 ml/kg bolusu takiben 1,5 ml/kg/h hızında infüzyona devam

edilmiştir. Primer sonlanım noktası ise 36 saat içinde klinik iyileşme olması (BUN, kreatin ve hematokritte gerileme, ağrıda azalma, oral alımın tolere edilmesi) olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak agresif hidrasyon alan grubun %70' inde; standart infüzyon alan grubun ise %42' sinde 36 saat içinde klinik iyileşme gözlenmiştir (p=0,03). Hiçbir hastada volüm yüklenmesi gözlenmemiştir.

Diğer bir soru akut pankreatitte hangi solüsyonun kullanılması gerektiğidir. Ringer Laktat solüsyonu, izotonik sodyum klorür solüsyonundan farklı olarak asidozun önüne geçer. Asidozun pankreatik enzimlerin aktivasyonunu indüklediği düşünülmektedir (80). Wu ve ark.' in yaptığı randomize kontrollü çalışmada akut pankreatitte ringer laktat ve normal salinin inflamatuvar markerların redüksiyonu üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır (93). 24 saatlik periyodun sonunda ringer laktat solüsyonunun kullanıldığı grupta %84 hastada redüksiyon gelişirken; normal salinin kullanıldığı grupta hiçbir hastada redüksiyon gelişmemiştir (p= 0,035).

Tüm bu çalışmaların ışığında post-ERCP pankreatit profilaksisinde periprocedüral hidrasyonun etkisi olabilir mi? Günümüzde yüksek riskli hastalarda post-ERCP pankreatit profilaksisinde büyük oranda rektal NSAİ ilaçlar ve pankreasa stent takılması kabul görmektedir. Ayrıca yapılan son çalışmalar rektal NSAİ ilaçların orta riskli hastalarda kullanımını da desteklemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar post-ERCP pankreatit profilaksisinde Ringer Laktat solüsyonu ile yapılan agresif hidrasyonun rolünü araştırmaktadır. Bunun nedeni; solüsyona ulaşımın kolay, ucuz, pratik, güvenli olması ve evrensel olarak ERCP aşamalarında hastalara intravenöz hidrasyon yapılmasıdır.

Bu konuyla ilgili ilk çalışma Buxbaum ve ark. (2014) tarafından yapılan ve bir pilot çalışmadır (79). Yakın hasta takibi sağlamak için bu çalışmaya sadece yatan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya sepsis, kolanjit, akut pankreatit, kronik pankreatit tanısı olan hastalar, volüm yüklenmesi riski olan hastalar, böbrek, karaciğer, solunum yetmezliği olan hastalar, >70 yaşındakiler, gebeler ve daha önce sfinkterotomi öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Hidrasyon için Ringer Laktat solüsyonu kullanılmıştır. Hastalar rastgele 2:1 oranında ayrılmış

ve çalışmaya toplam 62 hasta dahil edilmiştir. Agresif hidrasyon grubuna (n=39) işlem sırasında 3 cc/kg/h hızında infüzyon verilmiş; işlem sonrasında ise 20 cc/kg bolusu takiben infüzyona 3 cc/kg/h hızında devam edilmiştir. Standart hidrasyon grubuna (n=23) işlem sırasında 1,5 cc/kg/h hızında infüzyona başlanmış, işlem sonrasında da aynı şekilde devam edilmiştir. Hastaların normal diyeti tolere etmesi durumunda her iki hasta grubunda da infüzyona son verilmiştir. Primer sonlanım noktası post-ERCP pankreatit gelişmesi olarak belirlenmiştir (işlemden 24 saat sonra amilaz değerinin normal üst sınırının 3 katından fazla artışı ile birlikte epigastrik ağrıda artışın olması). Sonuçlar incelendiğinde agresif hidrasyon verilen hiçbir hastada pankreatit gelişmezken, standart hidrasyon verilen hastaların %17' sinde pankreatit geliştiği gözlenmiştir (p= 0.016). Hiçbir hastada volüm yüklenmesi gözlenmemiştir. Agresif hidrasyon verilen hastaların %23' ünde, standart infüzyon verilen hastaların ise %39' unda hiperamilazemi gelişmiştir; fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.15). Potansiyel risk faktörlerinin her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür ve p değerleri tüm risk faktörleri için >0.25 bulunmuştur. Bu çalışma öncelikli olarak agresif hidrasyonun güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek ve gelecek çalışmaların tasarımı hakkında kararlar vermek üzere tasarlanmış bir pilot çalışmadır. Hasta sayısının az olduğu randomize çalışmalar, gruplar arası farklılıklardan daha çok etkilenmektedir. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarıyla çalışma yeniden değerlendirilmelidir (79).

Bu çalışmayı takiben Shaygan-nejad ve ark. (2015), post-ERCP pankreatit profilaksisinde yine Ringer Laktat solüsyonu ile yapılan agresif hidrasyonun etkisini değerlendirmek amacıyla randomize kontrollü, çift kör bir çalışma yapmışlardır (94). Çalışmaya dahil edilen hastalar 2 gruba ayrılmışlardır; Buxbaum ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi agresif hidrasyon grubuna işlem sırasında 3 cc/kg/h hızında infüzyon verilmiş; işlem sonrasında ise 20 cc/kg bolusu takiben infüzyona 3 cc/kg/h hızında devam edilmiştir. Standart hidrasyon grubuna işlem sırasında 1,5 cc/kg/h hızında infüzyona başlanmış, işlem sonrasında da aynı şekilde devam edilmiştir. Hastaların normal diyeti tolere etmesi durumunda her iki hasta grubunda da infüzyona son verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde; standart hidrasyon alan hastaların %22,7' sinde, agresif hidrasyon alan hastaların ise %5,3' ünde

pankreatit geliştiği gözlenmiştir (p=0.002). Standart hidrasyon alan hastaların %44' ünde, agresif hidrasyon alan hastaların ise %22,7' sinde hiperamilazemi geliştiği görülmüştür (p= 0.006). Epigastrik ağrı her iki grupta karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,005). Buxbaum ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bu çalışmaya 150 hasta, daha çeşitli etnik köken dahil edilmiştir ve çalışma çift kör bir çalışmadır.

Bu çalışmayı Choi ve ark.'ın (2016) randomize, çift kör çalışması takip etmiştir (95). Çalışmaya 510 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 1:1 oranında gruplara dağıtılmıştır. Agresif hidrasyon alan gruba işlem öncesi ve sonrası 10 ml/kg bolus yapılmıştır, işlem esnasında ve sonrasında 3 ml/kg/h infüzyon hızında hidrasyona devam edilmiştir. Standart hidrasyon alan grupta ise işlem esnasında 1,5 ml/kg/h infüzyon hızında başlanmış ve işlem sonrasında da devam edilmiştir. Agresif hidrasyon alan hastaların %4,3' ünde, standart infüzyon alan hastaların ise %9,8' sinde pankreatit gelişmiştir (p= 0,016). Ayrıca orta ve şiddetli pankreatit açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (%0,4 vs. %2 ; p=0,040).

Wu ve ark.'ın (2017) yaptığı meta-analizde bu 3 çalışma ele alınmıştır (96). Toplamda 722 hastanın 61' inde post-ERCP pankreatit geliştiği, 126' sında hiperamilazemi geliştiği kaydedilmiştir. Agresif hidrasyon grubunda yer alan toplam hastaların %4' ünde, standart hidrasyon grubunda yer alan toplam hastaların ise %13' ünde post-ERCP pankreatit geliştiği kaydedilmiştir. Agresif hidrasyon grubunda yalnızca 1 hastada; standart hidrasyon grubunda ise 7 hastada orta-şiddetli pankreatit geliştiği gözlenmiştir. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Hiperamilazemi ve epigastrik ağrı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Agresif hidrasyon grubundaki hastaların %11,7'sinde hiperamilazemi, %7,9' unda epigastrik ağrı geliştiği gözlenmiştir. Standart hidrasyon grubundaki hastaların %23,5' inde hiperamilazemi, %33,7' sinde epigastrik ağrı geliştiği gözlenmiştir.

Bu meta-analiz göstermiştir ki Ringer Laktat solüsyonu ile yapılan agresif hidrasyon post-ERCP pankreatit insidansını, hiperamilazemi ve epigastrik ağrı insidansını azaltmaktadır. Ayrıca agresif hidrasyon alan gruptaki hastalarda,

hastanede yatış süresinin de daha kısa olduğu görülmüştür (96). Bu çalışmada önemli bir heterojenite gözlenmiştir ve bu heterojenite Buxbaum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hasta sayısının azlığı, kadın hasta oranının farklı oluşu, çalışmanın çok merkezli olması, intravenöz infüzyon dozajlarının farklı olmasına bağlı olabilir (96).

Yüksek doz sıvı resüsitasyonu, standart sıvı resüsitasyonuna göre daha yüksek pulmoner komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle bu grupta hipoksemi, juguler venöz dolgunlukta artış, kardiyak oskültasyonda S3 duyulması, krepitan raller duyulması alarm verici olmalıdır. Bu 3 çalışmada hastalar hidrasyon süresi ve verilen total volüm açısından karşılaştırılmamıştır. Ayrıca bu çalışmalara kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve yaşlı hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda agresif hidrasyonun, post-ERCP pankreatit profilaksisinde kullanımı uygun değildir (96). Buna ek olarak; bazı ülkelerde ayaktan hastalara da ERCP uygulanmaktadır. Bu hastalar için ERCP pankreatiti profilaksisinde, monitörizasyon ve uzun hidrasyon süresi gerektiren bu yöntem uygun olmayabilir. Bu nedenle ayaktan hastalar, yaşlı hastalar, böbrek ve kalp yetmezliği gibi komorbiditeleri olan hastalar için yöntemin formülize edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (96).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde, gruplar arasında pankreatit gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 21' inde (%65,6) pankreatit gelişmediği, 11' inde (%34,3) ise pankreatit geliştiği gözlemlendi. Deney ve kontrol grubu kıyaslandığında; deney grubundaki hastaların %12,5' inde (n=2), kontrol grubundaki hastaların ise %56,3' ünde (n=9) pankreatit geliştiği gözlemlendi (p=0.009). Literatüre göre yüksek post-ERCP pankreatit sıklığı saptanmasının, akut pankreatit tanımının Atlanta 2012 kriterlerine göre yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gruplar hiperamilazemi ve hiperlipazemi açısından karşılaştırıldığında, deney grubunun yarısında, kontrol grubunun ise %93.8' inde hiperamilazemi geliştiği gözlemlendi (p=0,015). Hiperlipazemi bakımından incelendiğinde de gruplar arasında bağımlılık söz konusuydu (p=0.001). Deney grubunun %75' inde hiperlipazemi gelişmediği, kontrol grubunun % 81.3' ünde

geliştiği gözlendi. Hastalar pankreatit derecesi açısından karşılaştırılmadı; çünkü pankreatit gelişen tüm hastalarda pankreatit şiddeti hafif derecede idi. Ayrıca çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olmasının heterojeniteye katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda da 70 yaş üstü hastalar, ileri derece kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar gibi yüklenme açısından yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde sıvı yüklenmesi gelişmemesini bu duruma bağlamaktayız. Bu hastalarda pankreatit profilaksisinde hidrasyonun rolünü anlamak için bahsedildiği gibi yöntemin formülize edilmesi gerekmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler göstermektedir ki periprocedüral, Ringer Laktat solüsyonu ile yapılan agresif hidrasyon ERCP pankreatiti insidansını azaltmaktadır. Bu yöntem ERCP pankreatitini önleyici diğer yöntemlerle kıyaslandığında güvenli, ucuz, kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesi, verilecek sıvı tedavisinin dozunun ve süresinin ayarlanması için daha geniş, daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Güncel çalışmalar ışığında post-ERCP pankreatit profilaksisinde, yüksek riskli hasta gruplarının belirlenerek Ringer Laktat solüsyonu ile agresif hidrasyon yapılmasını ve yeterli sıvı tedavisi verilen, işlem sonrası ağrısı olmayan, 4. saatte amilaz/lipaz değerinde 3 kattan fazla artış olmayan hastaların pankreatit gelişimi açısından düşük riskli kabul edilebileceğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pellegrini, C.A. and Duh, Q. Gall bladder and biliary tree: Anatomy and structural anomalies. In: Yamada, T. (e.d). Textbook of Gastroenterology. Philadelphia. JB Lippincott Company. 1991; 70-77
2. Kayalı H, Satiroğlu G, Tasyurekli M. Đnsan Embriyolojisi, 7. Baskı, 1992; 181-185
3. Sherlock S. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları, H.U. Yayınları, 1994; 790-820
4. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992. p. 254-255
5. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985. p. 220-224
6. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000
7. Bai Y, Xu C, Yang X et al. Glyceryl trinitrate for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Endoscopy 2009;41: 690–5.
8. Cotton P., Willams C., Practical Gastrointestinal Endoscopy, Fourth Edition
9. Haber GB, Sandha GS, Classen M. ERCP In :Classen M, Tytgat N, Wallace (eds) Gastroenterological endoscopy (2nd ed) Thieme Publishing Group 2002;152-160
10. Ostroff JW, LaBerge JM. Endoscopic and radiologic treatment of biliary disease. In: Feldmen M, Friedman S.L, Sleisenger H.M (eds), Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease (7 th ed) Philadelphia, PA: Saunders 2002 , Chapter 61, 1167-1192.
11. Ertan A. Endoscopic retrograde cholangiopankreatography. Bulletin GATA. 1977;19:383-389.
12. şahin B. Gököz A. , Cumhuri T, ve ark. Pankreas Hastalıkları ve kolestasisde endoskopik retrograd pankreatokolanjiografi. Mavi Bülten 1977 ; Cilt (1): 121-124
13. Dalay R. ERCP'de kullanılan endoskoplar ve aksesuarlar.In: şahin B, Parlak E (eds), ERCP. Habitat yayıncılık 2012;17-21

14. Altıntaş E. ERCP'ye Hazırlık. In: Şahin B, Parlak E.(eds), ERCP. Habitat yayıncılık 2012;42-47
15. Dişibeyaz S. ERCP'ye Hazırlık. In: Şahin B, Parlak E.(eds), ERCP. Habitat yayıncılık 2012;62-73
16. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2002;19(1):1-26.
17. Zhou, P.H; Yao, L.Q.; Xu, M.D. Application of needle knife in difficult biliary cannulation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006 Nov; 5(4): 590–4
18. ASGE Guideline: the role of ERCP in disease of the biliary tract and the pancreas. Gastrointest Endosc 2005;62(1):1-8
19. Gurusamy K, Shay SJ,Borroghs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct Stones. British J Surg 2011;98:908-916
20. Seelhoff A, Scumacher B, Neuhaus H. Single operatorperoral cholangioscopic guided of bile duct Stones. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011;18:346-349
21. Hilmioğlu F. ERCP'nin Pankreatobiliyer Hastalıklardaki Rolü. In: Şahin B, Parlak E.(eds), ERCP. Habitat yayıncılık 2012;3-8
22. Parsi MA. Peroral cholangiography in the new millenium. World Journal Of Gastroenterology 2011;18(6):794-799
23. Chin MC, Burne MF. Update of cholangioscopy and biliary strictures. World Journal of Gastroenterology 2011;sep 17(34):3864-3869
24. Isayama H, Naka Y, Kawakuba K et al. Covered metallic stent for malignant distal biliary obstruction: clinical results according to stent type. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011;18:673-677

25. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi j. Diagnosis of ampullary cancer. *Dig Surg* 2010;27:115-118
26. Freeman ML. Complications of ERCP: Prediction, Prevention and Management. In: ERCP (eds) Baron T, Kozarek R., Carr-Locke DL. Saunders 2008, pp: 51-9.
27. Anderson MA, Ben Menachem T, Gan I S et al. ASGE Guideline: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70
28. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57:1322-9.
29. Freeman ML. Complications of ERCP: Prediction, Prevention and Management. In: ERCP (eds) Baron T, Kozarek R, Carr-Locke DL. Saunders 2008, pp:51-9
30. Tezel A. ERCP Komplikasyonları ve Tedavisi. In: Şahin B, Parlak E.(eds), ERCP. Habitat yayıncılık 2012;410-419
31. Freeman ML. Complications of ERCP. Avoidance and Management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;567-86
32. Machado NO. Management of Duodenal Perforation Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. When and Whom to Operate and What Factors Determine the Outcome? A Review Article. *J Pancreas* 2012; 13(1): 18-25
33. Anderson MA, Fisher L, Jain R et al. ASGE guideline: Complication of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;75(3):467-73
34. Freeman ML and Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845–64.
35. Committee ASoP, Anderson MA, Fisher L et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012;75:467–73.

36. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastroint Endosc* 2015;81:143–9.e9.
37. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799–815.
38. Artifon EL, Chu A, Freeman M et al. A comparison of the consensus and clinical definitions of pancreatitis with a proposal to redefine post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:530–5.
39. Cotton PB, Lehman G, Vennes J et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383–93.
40. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New Engl J Med* 1996;335:909–18.
41. Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut* 2013;62:2–3.
42. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:139–47.
43. Makela A, Kuusi T and Schroder T. Inhibition of serum phospholipase- A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:401–7.
44. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastroint Endosc* 2002;56 (6 Suppl):S273–82.
45. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB et al. Risk factors for post- ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastroint Endosc* 2001;54: 425- 34.
46. Testoni PA, Mariani A, Giussani A et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1753–61.
47. Masci E, Mariani A, Curioni S et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35:830–4.

48. Halttunen J, Meisner S, Aabakken L et al. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:752–8.
49. Wang P, Li ZS, Liu F et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:31–40.
50. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastroint Endosc* 2009;70:80–8.
51. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;56:803–9.
52. Adler DG, Baron TH, Davila RE et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;62: 1–8.
53. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547–57.
54. Verma D, Kapadia A, Eisen GM et al. EUS vs. MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastroint Endosc* 2006;64: 248–54.
55. ASGE Standards of Practice Committee; Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastroint Endosc* 2010;71:1–9.
56. Mazen Jamal M, Yoon EJ, Saadi A et al. Trends in the utilization of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the United States. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:966–75.
57. . Moffatt DC, Yu BN, Yie W et al. Trends in utilization of diagnostic and therapeutic ERCP and cholecystectomy over the past 25 years: a population-based study. *Gastroint Endosc* 2013;79:615–22.
58. Glomsaker T, Soreide K, Aabakken L et al. A national audit of temporal trends in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:116–21.
59. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P et al. Guide wire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of postendoscopic retrograde

cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009662.

60. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastroint Endosc* 2011;73:275–82.

61. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P et al. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2013; 45:605–18.

62. Mariani A, Giussani A, Di Leo M et al. Guide wire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastroint Endosc* 2012;75:339–46.

63. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL et al. Guide wire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroint Endosc* 2009;70:1211–9.

64. Mazaki T, Mado K, Masuda H et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014;49:343–55.

65. Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1354–65.

66. Freeman ML, Overby C and Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004;59:8–14.

67. Kerdsirichairat T, Attam R, Arain M et al. Urgent ERCP with pancreatic stent placement or replacement for salvage of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2014; 46:1085–94.

68. Shao LM, Chen QY, Chen MY et al. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1–7.

69. Chen B, Fan T and Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts. *BMC Gastroenterol* 2010;10:85.

70. Ding J, Jin X, Pan Y et al. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PloS One* 2013;8:e75645.
71. Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA et al. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:903–9.
72. Concepcion-Martin M, Gomez-Oliva C, Juanes A et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy* 2014;46:851–6.
73. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012;44:53–9.
74. Altıntaş E., (1994), "Oktreotid; ERCP sonrası gelişen hiperamilazemiği engelleyebilir mi?" , Tıpta Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA
75. Seta T and Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:700–6;e1–2.
76. Yoo YW, Cha SW, Kim A et al. The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gut Liver* 2012;6:256–61.
77. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:190–7.
78. Puig I, Calvet X, Baylina M et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92922.
79. Buxbaum J, Yan A, Yeh K et al. Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:303–7;e1.
80. Elmunzer BJ. Aggressive intravenous fluid resuscitation for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: finally on the right track. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:308–10.

81. Taşdelen B, Kanık EA. Tekrarlanan Ölçüm İçeren Denemelerde Örnek Genişliğinin Belirlenmesi: Faktörlerden Biri Tekrarlanan Ölçüm İçeren Araştırmalar. 8.Ulusal Biyoistatistik Kongresi , 2005:5-11.
82. Doyle, J. (2004). The 10 Great Teachings of Clinical Fluid Therapy. Retrieved November 18, 2017 (de indirildi) from the World Wide Web: [http:// fluidtherapyrules.homestead.com/](http://fluidtherapyrules.homestead.com/)
83. Stephen M. Schutz, MD, Robert M. Abbott, MD. Grading ERCPs by degree of difficulty: a new concept to produce more meaningful outcome data. *Gastrointest Endosc* 2000;51:535-9.
84. Lee TH, Bang BW, Park SH, Jeong S, Lee DH, Kim SJ: Precut fistulotomy for difficult biliary cannulation: is it a risky preference in relation to the experience of an endoscopist?. *Dig Dis Sci.* 2011, 56: 1896-1903. 10.1007/s10620-010-1483-z.
85. Testoni Pier Alberto et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline, 2016.
86. Pier Alberto Testoni , Sabrina Testoni, Antonella Giussani. Difficult biliary cannulation during ERCP: How to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Digestive and Liver Disease* 43 (2011) 596–603
87. S Sherman, G Lehman, ML Freeman, D Earle, J Watkins, T Barnett, et all. Risk factors for post-ERCP: a prospective multicenter study. *Gastroenterol*, 92 (1997), p. 1639
88. RJ Dickinson, S.Davies. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: the role of operative and patient. *Gastroenterol Hepatol*, 10 (1998), pp. 423-428
89. SN Mehta, E Pavone, JS Barkun, S Bouchard, AN. Barkun. Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis. *Endoscopy*, 30 (1998), pp. 457-463
90. Martin L., Freeman MD., James A. Disario MD. et all. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastroint. Endoscopy.* Vol 54. (2001), pp. 425-434.
91. Ayman El Nakeeb et all. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Risk factors and predictors of severity. *World J Gastrointest Endosc* 2016 November 16; 8(19): 709-715

92. Buxbaum JL, Quezada M¹, Da B¹, Jani N¹, Lane C², Mwendela D¹, Kelly T¹, Jhun P, Dhanireddy K⁴, Laine L^{5,6}. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):797-803.
93. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710–717.
94. Alireza Shaygan-nejad, Abdol Rahim Masjedizadeh, Ali Ghavidel, Morteza Ghojazadeh, and Manouchehr Khoshbate. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial *J Res Med Sci*. 2015 Sep; 20(9): 838–843.
95. Jun-Ho Choi ,Hong Ja Kim, Byung Uk Lee, Tae Hyeon Kim, and Han Song. Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15: 86–92
96. Wu D, Wan J, Xia L, Chen J, Zhu Y, Lu N. The Efficiency of Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

ml: Mililitre

kg: Kilogram

h: Saat

iv: İntravenöz

cm: Santimetre

mm: Milimetre

gr: Gram

Fr: French

OSD: Oddi sfinkter disfonksiyonu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Magnetik Rezonans

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

PS: Pankreatik Sfinkterotomi

INR: İnternational Normalized Ratio

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

ASGE: American Society For Gastrointestinal Endoscopy

EKG: Elektrokardiyogram

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

NYHA: New York Heart Association

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gamaglutamil transferaz



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa no |
|---|----------|
| Şekil 1: Safra kesesi ve yolları anatomisi | 11 |
| Şekil 2: Pankreas anatomisi | 13 |
| Şekil 3: ERCP kateteri (çift lümenli) | 16 |
| Şekil 4: Sfinkterotom | 16 |
| Şekil 5: Papillaya girilen kateterden verilen opak madde ile pankreas kanalı ve safra yollarının röntgen cihazı ile görüntülenmesi | 18 |



TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa no |
|---|----------|
| Tablo 1: Tablo 1: Tanısal ve tedavi amaçlı ERCP endikasyonları | 23 |
| Tablo 2: ERCP ile ilişkili komplikasyonlar | 24 |
| Tablo 3: Sfinkterotomi sonrası kanama için risk faktörleri | 24 |
| Tablo 4: Post-ERCP pankreatit risk faktörleri | 30 |
| Tablo 5: Hastaların cinsiyet dağılımı | 40 |
| Tablo 6 : Pankreatit gelişimi ve cinsiyet ilişkisi | 41 |
| Tablo 7: Gruplar arası pankreatit dağılımı | 42 |
| Tablo 8: Tanı ve pankreatit ilişkisi | 43 |
| Tablo 9: ERCP zorluk derecesi ile grup, tanı ve pankreatit ilişkisi | 44 |
| Tablo 10: ERCP başarı oranı ile grup, tanı ve pankreatit ilişkisi | 45 |
| Tablo 11: a:Wilcoxon Sign Rank testine ait p değerleri; b:Friedman testine ait p değerleri | 47 |
| Tablo 12: Gruplardan bağımsız amilaz ve lipazın min-max ve ortalama değerleri. | 48 |
| Tablo 13: Hiperamilazemi ve hiperlipazeminin gruplar arası karşılaştırılması | 49 |
| Tablo 14: Deney ve kontrol gruplarında üre,kreatin ve hematokrit değerinin karşılaştırılması | 49 |

