

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ
KOMPLİKASYONLARININ ÖNGÖRÜLMESİ VE TAKİBİNDE
C-REAKTİF PROTEİNİN ÖNEMİ**

Dr. Mete AKIN

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR**

ISPARTA - 2011

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Muhammed Cem KOÇKAR'a, yine eğitimim boyunca ve tezimin istatistik aşamasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Mehmet İŞLER'e ve bizden her türlü ilgi ve desteklerini esirgemeyen Gastroenteroloji bilim dalının diğer değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e, iş yoğunluğu ve sıkıntısını paylaştığımız çalışma arkadaşım Uzm. Dr. Gökhan AKSAKAL'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer tüm değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Yine paylaştığımız yoğun iş temposuna rağmen sabır ve enerjilerini yitirmeyen, samimiyet ve desteklerini esirgemeyen Endoskopi bölümünün tüm hemşireleri ve personeli arkadaşlarıma da teşekkürü bir borç olarak görüyorum.

Dr. Mete AKIN

Isparta - 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ERKP Tanımı ve Endikasyonları	2
2.2. ERKP Komplikasyonları.....	3
2.2.1. Pankreatit	3
2.2.1.1. ERKP İlişkili Pankreatiti Önlemeye Yönelik Yaklaşımlar.....	4
2.2.1.1.1. Hasta Seçimi.....	4
2.2.1.1.2. Farmakolojik Proflaksi.....	5
2.2.1.1.3. Sfinkterotomi Tekniği	6
2.2.1.1.4. Pankreas Kanalı Stentleri	6
2.2.2. Kanama	7
2.2.3. Perforasyon	7
2.2.4. Kolanjit.....	7
2.2.5. Kolesistit	8
2.2.6. Proflaktik Antibiyotiğin Rolü	8
2.2.7. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar	8
2.2.8. Mortalite.....	9
2.2.9. Diğer Komplikasyonlar.....	9
3. MATERYAL ve METOT.....	10
3.1. Hastaların Seçimi	10
3.2. ERKP Prosedürü	10
3.3. Laboratuvar Testleri	10
3.4. Komplikasyonların Tanımı ve Sınıflandırılması.....	10
3.4.1. Pankreatit	11
3.4.2. Kolanjit.....	11
3.4.3. Kanama	11
3.5. İstatistiksel Analiz.....	11

4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ.....	28
ÖZET.....	29
SUMMARY	30
KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR DİZİNİ

ERKP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
CRP	: C-Reaktif Protein
İL	: İnterlökin
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
SD	: Standart Deviasyon
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri	12
Tablo 2. Stent gereksinimi ve divertikül varlığının yaşla ilişkisi.....	12
Tablo 3. Hastaların ERKP tanıları	13
Tablo 4. Komplikasyonların türü ve derecesine göre hasta sayıları	13
Tablo 5. Yaş, cinsiyet, divertikül varlığı ve stent takılması ile komplikasyon ilişkisi	14
Tablo 6. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların ERKP tanılarına göre dağılımı	14
Tablo 7. Komplikasyon olan ve olmayanlarda işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP seviyeleri	15
Tablo 8. Komplikasyonu olmayanlar ile pankreatiti olanların işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki amilaz ve lipaz seviyeleri	16
Tablo 9. Hafif ve orta derecede pankreatiti olanların, yaş, işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP, amilaz ve lipaz seviyelerinin karşılaştırılması	19

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Komplikeşonsuz hastalar ile pankreatiti ve kolanjiti olanlardaki CRP seyri.....	17
Şekil 2. Komplikeşonsuz hastalar ile pankreatiti olanlardaki amilaz ve lipaz seyri	17
Şekil 3. Hafif ve orta derecede pankreatitli hastaların CRP seyirleri	19
Şekil 4. Hafif ve orta derecede pankreatiti olan hastalarda amilaz ve lipaz seri.....	20

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) ilk kez kullanılmaya başladığı tarihten beri (1) pankreas ve safra yolları hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Koledokolityazis ve safra yolları ve pankreasın benign ve malign hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Günümüzde başta manyetik rezonans görüntüleme/manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRG/MRKP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) olmak üzere görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle tanıdan ziyade tedavi edici işlemler amacıyla kullanılmaktadır. Deneyim gerektirmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle kompleks bir işlemdir.

ERKP çeşitli komplikasyonlarla ve nadiren mortalite ile ilişkili olabilen bir işlemdir. En sık görülen komplikasyonu pankreatittir. Literatürde bildirilen ERKP ile ilişkili komplikasyon oranları, komplikasyonların tanımlanmasındaki farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterebilmektedir (2). Oluşabilecek bu komplikasyonların ve seyrinin önceden öngörülebilmesi riski ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Özellikle pankreatit olmak üzere komplikasyon gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (3-6). Bu risk faktörleri dışında yine başta pankreatitin öngörülebilmesi amacıyla bazı biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Serum ve idrarda amilaz ve tripsinojen-2 seviyeleri ERKP sonrası pankreatit gelişimi ile korele bulunmuştur (7). Serum lipaz seviyesi pankreatik hasarı göstermede amilaz seviyesinden daha duyarlı bir göstergedir (8). C-reaktif protein (CRP) hepatositlerden salınan bir akut faz proteinidir ve doku hasarı ile infeksiyöz komplikasyonlar hakkında fikir verebilir (9). ERKP sonrası komplikasyonların öngörülmesi ve ciddiyetinin belirlenmesinde de güvenilir ve doğru bilgiler verir ancak en çok 24-48. saatte faydalı olmaktadır.

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, safra yolları ve/veya pankreas hastalıkları nedeniyle ERKP uygulanan hastalarımızda, CRP'nin başta pankreatit olmak üzere komplikasyonların takibi ve ciddiyetini öngörmedeki yeri ve öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ERKP Tanımı ve Endikasyonları

ERKP ilk kez 1968 yılında tanımlanmış (1) ve zaman içerisinde değişen teknoloji ile birlikte gelişme göstermiştir. Özelleştirilmiş yandan görüşlü endoskop yardımıyla, duodenumdan safra yolları ve pankreas kanalının kanüle edilerek görüntülenmesini sağlayan bir yöntemdir. Radyopak madde verilerek floroskopik olarak bu bölgelerin görüntülenmesi yanında tedavi edici işlemler de yapılabilir. Tanısal anlamda diğer görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle günümüzde tanıdan ziyade tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. ERKP endikasyonları aşağıda özetlenmiştir (10,11);

- Koledok taşlarının çıkarılması
- Postoperatif safra kaçağı ve darlıklar
- Malign biliyer obstrüksiyonların palyasyonu
- Tekrarlayan akut pankreatitli hastaların değerlendirilmesi ve bazı durumlarda tedavisi
- Akut biliyer pankreatitlerin tedavisi
- Kronik pankreatitli hastalarda semptomatik striktürlerin tedavisi
- Semptomatik pankreas kanalı taşlarının çıkarılması
- Semptomatik pankreatik psödokistlerin drenajı
- Tip 1 Oddi sfinkter disfonksiyonunun tedavisi
- Bazı durumlarda pankreas ve safra yolu kanserlerinde doku örneği alınması (Her zaman tanısal olmayabilir)

ERKP benzer endikasyonlarda çocuklar ve gebe hastalarda da güvenle uygulanabilir. Ancak bu durumlarda radyasyon maruziyetinin en aza indirilmesi sağlanmalıdır. Uzun öğrenim süresi, özel ekipman ve deneyim gerektirmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle rölatif olarak kompleks bir işlemdir (10,11).

2.2. ERKP Komplikasyonları

ERKP komplikasyonlarından kaçınmak için esas olan endikasyonun ve işlem öncesi risk faktörlerinin iyi belirlenmesidir. Çeşitli çalışmalarda potansiyel olarak komplikasyon gelişimini kolaylaştırıcı faktörler, komplikasyon oranları ve bunları azaltmaya yönelik yöntemler bildirilmiştir. Bildirilen komplikasyon oranları ve sıklığı, komplikasyonların tanımına, kullanılan tekniklere ve çalışma dizaynına göre değişiklik gösterebilmektedir (2). ERKP komplikasyonları aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1. Pankreatit

Pankreatit ERKP'nin en sık görülen komplikasyonudur (3-6, 12). ERKP sonrası pankreas enzimlerinde geçici olarak yükselme görülebilir. Ancak sadece enzim yüksekliği pankreatit tanısı için yeterli değildir. İşlemden sonraki 24 saat içerisinde yeni başlayan karın ağrısı veya var olan ağrının kötüleşmesi ile birlikte serum amilaz seviyesinde normalin üst sınırının 3 veya daha fazla katı artması ve bu durumun en az 2 gün hospitalizasyon gerektirmesi ERKP ilişkili pankreatit olarak tanımlanmıştır (12). Benzer tanımlamaların kullanılmasıyla ERKP ilişkili pankreatit sıklığı genellikle % 1-7 arasında bildirilmektedir. Pankreatit gelişimi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Çok sayıda etkenin araştırıldığı prospektif, geniş kapsamlı üç çalışmanın sonuçlarına göre bu risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir (3, 5, 6);

- Daha önceden ERKP sonrası pankreatit öyküsü
- Balonla sfinkter dilatasyonu
- Orta-zor kanülasyon
- Pankreatik sfinkterotomi
- Pankreas kanalına bir veya daha fazla kez kontrast injeksiyonu
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu
- Kadın cinsiyet
- Normal serum bilirubini
- Genç yaş (≤ 60)
- Ön kesi ile sfinkterotomi uygulanması

- Safra taşlarının temizlenmesinde yetersizlik
- Safra kanalı çapının küçük olması (≤ 10 mm)

Bu faktörler dışında ERKP ilişkili pankreatitin öngörülmesinde yeri olabilecek çeşitli biyokimyasal belirteçler de araştırılmıştır (7). Bunlar:

- Pankreatik hasarın belirteci olarak pankreas enzimleri: Amilaz, lipaz, idrar amilazı
- Proteolitik aktivasyon belirteçleri: Tripsinojen, tripsinojen aktivasyon peptit
- Sistemik inflamasyon belirteçleri: CRP, çeşitli interlökinler (İL)

İdeal bir biyokimyasal belirteç pankreatitin öngörülmesi yanında ciddiyeti ve seyri konusunda prognostik bilgi de sağlamalıdır. Bu durum için hiçbir test tek başına % 100 güvenilir değildir. Klinik değerlendirmeye birlikte serum amilaz seviyesinde normalin üst sınırınının 4-5 katı artış saptanmasının ERKP sonrası pankreatiti öngörmeye oldukça doğru ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pankreatiti tespit etmede idrar amilaz ve tripsinojen-2 seviyelerinin de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (7). Serum lipaz seviyesi pankreatik hasarı göstermede amilaz seviyesinden daha duyarlı bir gösterge olarak bildirilmiştir (8). Serum tripsinojen-2 seviyesi yüksekliğinin de pankreatitin ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar bu test iyi bir öngörücü belirteç olarak görülse de yaygın kullanım için uygun değildir. CRP ucuz ve kolaylıkla uygulanabilir bir testtir ve pankreatitin ciddiyetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılabilir. Ne var ki, erken bir belirteç değildir ve en iyi 24-48. saatte yardımcı olmaktadır. Başta İL-6 olmak üzere serum İL seviyeleri pankreatik hasar ve inflamasyonun derecesi ile ilgili oldukça önemli belirteçlerdir ancak bunların da geniş klinik kullanım olanakları bulunmamaktadır (7).

2.2.1.1. ERKP İlişkili Pankreatiti Önlemeye Yönelik Yaklaşımlar

2.2.1.1.1. Hasta Seçimi

İşlem için dikkatli ve uygun hasta seçimi, komplikasyon riskini azaltmak için en önemli yöntemdir. Başta MRKP ve EUS olmak üzere diğer görüntüleme

yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle özellikle tanısal amaçla ERKP kullanımından kaçınılmalıdır. ERKP planlanan hastalar, işlem öncesi daha önce belirtilen muhtemel risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve çok sayıda risk faktörü olan hastalarda ERKP alternatifi olabilecek terapötik işlemler göz önünde bulundurulmalıdır (2). Freeman ve ark., düşük riske sahip hastalarda ERKP sonrası pankreatit riskinin % 1,1 olmasına karşın, serum bilirubini normal olan ve şüpheli Oddi sfinkter disfonksiyonu nedeniyle yapılan işlem sonrası ise riskin % 18 olduğunu göstermişlerdir (3).

En yüksek komplikasyon oranları standart ERKP'den en az fayda görecektir hasta grubunda ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla ERKP sonrası pankreatiti önlemenin ve azaltmanın en etkili yolu gereksiz ERKP'den kaçınmaktır (2).

2.2.1.1.2. Farmakolojik Profeksi

ERKP sonrası pankreatit gelişimini önlemeye yönelik çeşitli farmakolojik profeksi metodları bildirilmiştir.

Somatostatin ve oktreotid pankreas sekresyonlarını ve pankreas kanalı basıncını azaltabilir (13, 14). Bunlar dışında proteolitik aktivitenin inhibisyonu amacıyla gabeksat (15), serbest radikal oluşumunu önlemek amacıyla allopurinol (16), antiinflamatuvar etkileri ve sitokin kaskadına müdahale amacıyla İL-10 (17, 18) denenmiştir.

Bir meta-analizde somatostatin ve gabeksatın pankreatit sıklığını azalttığına dair bilgiler olsa da (19) sonradan yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada her ikisinin de etkinliği gösterilememiştir (20). Ek olarak bir somatostatin analogu olan oktreotidin de pankreatit gelişimini önleme de etkinliği bulunmamıştır. Bu ilaçların pankreatit gelişimini önlemek amacıyla rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir (21).

İL-10'un da antiinflamatuvar etki ile pankreatiti önlemede faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda bu etki desteklenmişken (17) bazı çalışmalarda ise böyle bir etki gözlenmemiştir (18). Sonuç olarak ERKP sonrası pankreatiti önleme amacıyla İL-10 kullanımı önerilmemektedir (21).

Nitrogliserinin hem sublingual hem de transdermal kullanımda Oddi sfinkter basıncını düşürerek ERKP sonrası pankreatit riskini azaltmada etkili olduğunu

gösteren çalışmalar mevcuttur (22, 23). Son dönemde yapılan bir meta-analizde de nitrogliserinin bu konuda etkili olabileceği ancak transdermal kullanımda etkisiz olduğu bildirilmiştir (24). Baş ağrısı ve hipotansiyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Pankreatit riskini azaltmak amacıyla rutin kullanımı önerilmemektedir (21).

Bunlar dışında, heparin, antioksidanlar, kortikosteroidler (16, 25), allopurinol (16), nifedipin (26) ve görüntüleme için noniyonik kontrast madde kullanımının da (27) pankreatit riskini azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir ve kullanımı tavsiye edilmemektedir (21).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ERKP sonrası pankreatit riskini azaltabilir. Ancak bu etki sadece rektal yoldan 100 mg diklofenak ya da indometazin kullanımı ile gösterilmiştir (28). Pankreatit riskini azaltmak için işlemden hemen önce veya hemen sonra rutin 100 mg rektal diklofenak ya da indometazin kullanımı tavsiye edilmektedir (21).

2.2.1.1.3. Sfinkterotomi Tekniği

Zorlu kanülasyonun papillada travmaya neden olarak komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3). Normal kanülasyonun mümkün olmadığı durumlarda, papilla vaterde ön kesi yapılmasının ERKP sonrası komplikasyon riskini artırmadığına dair yayınlar yanında (29), riski önemli oranda artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (5, 6). Catalano ve ark. yaptığı çalışmada transpankreatik ön keside pankreatit ve diğer komplikasyon oranları iğne uçlu ön kesiyeye oranla daha düşük bulunmuştur (30). Bu farklı sonuçlar endoskopistlerin uzmanlık seviyesindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Sonuç olarak, deneyimli ellerde gerektiği durumlarda ön kesi ile sfinkterotomi uygulanması kabul edilebilir bir yaklaşım olarak görülmektedir (2).

2.2.1.1.4. Pankreas Kanalı Stentleri

Pankreas kanalına proflaktik stent yerleştirilmesinin ERKP sonrası pankreatit riskini azaltabildiğine dair yayınlar yanında (31), işlem sonrası amilaz yüksekliğini azalttığı ancak pankreatit gelişimini önlemede anlamlı etkisi olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur (32).

2.2.2. Kanama

Kanama primer olarak sfinkterotomi ile ilişkili bir komplikasyondur. Klinik olarak anlamlı kanama, melena, hematemez veya hematokezya ile birlikte hemoglobin seviyesinde en az 2 g/dL düşme ve kan transfüzyonu gereksinimi olarak tanımlanmaktadır (4). Sfinkterotomi sonrası kanama insidansı % 0,76 ile % 2 arasında bildirilmiştir (4-6). 2 veya daha fazla ünite kan transfüzyonu, cerrahi veya anjiyografik tedavi gerektiren ciddi kanama riski ise % 0,1-0,5 arasındadır (4, 5). Kanamaların yaklaşık yarısı geç dönemde (işlemden 1 veya daha fazla gün sonra) ortaya çıkabilmektedir.

Kanama için risk faktörleri, koagulopati, sfinkterotomiden sonraki 72 saat içinde antikoagulan kullanımı, akut kolanjit veya papiller stenoz gelişmesi, ön kesi ile sfinkterotomi ve endoskopistin vaka sayısının düşük olması olarak bildirilmiştir (4-6). Kesinin uzunluğu, aspirin ve NSAİİ kullanımı ise kanama riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır (4). İşlem sırasında görülen kanama, geç dönemde de kanama olabileceğini öngören bir durumdur (4).

2.2.3. Perforasyon

ERKP ilişkili perforasyon oranları % 0,3-0,6 arasında bildirilmiştir (4-6). Üç farklı tipte perforasyon tanımlanmıştır; kılavuz tel ile ilişkili perforasyon, sfinkterotomi sırasında periampuller perforasyon ve papilladan uzak bölgede perforasyon (33). Periampuller perforasyonların çoğu, nazobilyer ve nazogastrik tüpler yardımıyla safra yolları ve duodenum drenajının sağlanması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile operasyon gereksiz düzelebilir (34). Papilladan uzak perforasyonlar ise genellikle geç fark edilir ve cerrahi gerektirir (33). Perforasyon için risk faktörleri hastanın Billroth II parsiyel gastrektomili olması, sfinkterotomi, kontrast maddenin intramural enjeksiyonu, işlemin süresi, biliyer darlık dilatasyonu ve Oddi sfinkter disfonksiyonudur (5, 34).

2.2.4. Kolanjit

ERKP sonrası kolanjit oranı % 1 ve altındadır (4-6). Perkütan ve endoskopik işlemlerin birlikte uygulanması, malign biliyer darlıklarda stent yerleştirilmesi,

yeterli safra akışının sağlanamaması ve endoskopistin vaka sayısının düşük olması işlem sonrası kolanjit gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (4, 5). Safra kanalından taş çıkarılmasının yetersiz ya da başarısız olduğu durumlarda plastik stent yerleştirilmesi kolanjit riskini azaltabilir. Hiler bölge darlıklarında (Klatskin tümörü gibi) özel bir durum söz konusudur. Bazı otörler, bu bölge darlıklarında tüm intrahepatik safra yollarının kontrast madde ile doldurulmasından kaçınılması ve doldurulan tüm safra yollarının drenajının sağlanması gerektiğini savunmaktadır (35). Randomize prospektif bir çalışmada ise bu bölge darlıklarında tek veya çift taraflı stent konulmasının sarılığı azaltmada benzer etkinliğe sahip olduğu ancak kolanjit riskinin tek taraflı stent uygulananlarda daha düşük olduğunu bildirilmiştir (36).

2.2.5. Kolesistit

ERKP sonrası kolesistit oranı % 0,2-0,5 arasındadır (4, 6). Kolesistit riski safra kesesinde taş varlığı ve işlem sırasında safra kesesinin kontrast madde ile doldurulması ile ilişkili görülmektedir (4).

2.2.6. Proflaktik Antibiyotiğin Rolü

Çeşitli çalışmalarda ERKP komplikasyonlarını azaltmada proflaktik antibiyotik kullanımının rolü araştırılmıştır. Bir metanalizde (37) ve yüksek riskli hasta grubunu (distalde taş varlığı ve biliyer darlık gibi) içeren bir çalışmada (38) proflaktik antibiyotik kullanımının kolanjit riskini azaltmada etkisiz olduğu bildirilmiş ve rutin antibiyotik kullanımı tavsiye edilmemiştir. Sadece bir çalışmada, işlemden 30 dakika önce 2 g intravenöz seftazidim uygulanmasının, ERKP sonrası pankreatit gelişmesini anlamlı oranda azalttığı bildirilmişse de (39) seftazidimin rutin kullanımını önerebilmek için de daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (21).

2.2.7. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

ERKP ile ilişkili anlamlı kardiyopulmoner komplikasyon oranı % 1'in altındadır ancak mortalite ile sonuçlanabilir. Bu komplikasyonlar, işlem sırasında oluşabilecek kardiyak aritmiler, hipoventilasyon veya aspirasyon nedeniyle ortaya çıkabilir. Ayrıca alta yatan, önceden bilinen veya tespit edilmemiş olan bir

komorbidite mevcut olabilir veya sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılan ilaçlara ikincil oluşabilir (4-6). Bu komplikasyonların ortaya çıkması, dikkatli preoperatif değerlendirmeyle ve gerektiğinde anestezi uzmanı işbirliği sağlanarak azaltılabilir.

2.2.8. Mortalite

Tanısal ERKP sonrası mortalite oranı % 0,2 olarak bildirilmişken (5) terapötik işlemlerde bu oran % 0,4-0,49 arasında bildirilmiştir (4, 5). Mortalite daha çok ciddi kardiyopulmoner komplikasyonlar ile ilişkili olmakla birlikte yukarıda sayılan komplikasyonların herhangi biri nedeniyle görülebilir.

2.2.9. Diğer Komplikasyonlar

Yukarıda bahsedilenler haricinde ERKP ile ilişkili daha nadir çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar, ileus, karaciğerde abse oluşumu, pnömotoraks, pnömomediastinum, kolon divertikülü perforasyonu, duodenal hematoma, portal vena hava, taş çıkarma basketi gibi bazı terapötik cihazların sıkışması, psödokistlerin infekte olması gibi komplikasyonlardır (5, 6).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışma için, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2009 ile Aralık 2010 tarihleri arasında, pankreas ve/veya safra yolları hastalıkları nedeniyle ERKP yapılan 476 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasından işlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonra serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri ölçülmüş olan 196 hasta belirlendi. Son bir ay içerisinde ERKP uygulanmış olan 3 hasta ile işlem öncesi kolanjiti ve/veya pankreatiti olan 57 hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak toplam 136 hastada işlem sonrası komplikasyon gelişimi ve serum amilaz, lipaz ve CRP seviyelerinin takibi değerlendirildi. Komplikasyon olduğu tespit edilen ve işlemden 36-48 saat sonraki serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri de değerlendirmeye alınan 22 hastada, CRP'nin komplikasyonların takibi ve ciddiyetini belirlemedeki önemi araştırıldı.

3.2. ERKP Prosedürü

ERKP işlemi Fujinon ED-450XT5 (Tokyo, Japan) marka duodenoskop kullanılarak floroskopi eşliğinde gerçekleştirilmiştir. İşlem öncesi her hastaya profilaksi amacıyla seftriakson 1 g, sedasyon amacıyla midazolam ve barsak kasılmalarını azaltmak amacıyla hiyosin N-metil bromür intravenöz uygulanmıştır.

3.3. Laboratuvar Testleri

Serum amilaz ve lipaz aktiviteleri Olympus AU 2700 (Mishima Olympus Co. Ltd, Japan) otomatik analizöründe, spektrofotometrik yöntemle, referans aralığı amilaz için < 100 U/L, lipaz için < 67 U/L olacak şekilde çalışılmıştır. CRP ölçümleri Delta cihazında (Rome, Italy), ticari marka kitler (Radim Spa, Italy) kullanılarak nefelometrik yöntemle, referans aralığı < 6 mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.4. Komplikasyonların Tanımı ve Sınıflandırılması

Komplikasyonlar Cotton ve ark.'nın (12) bildirdiklerine uygun olarak aşağıdaki şekilde tanımlandı ve sınıflandırıldı.

3.4.1. Pankreatit

İşlemden sonraki 24 saat içerisinde yeni başlayan veya kötüleşen karın ağrısı ile birlikte serum amilaz ve lipaz seviyesinde normalin üst sınırının üç katından fazla yükseklik olması pankreatit olarak tanımlandı. Planlanan hastanede kalış süresinin 2-3 gün uzaması hafif, 4-10 gün uzaması orta, 10 günden fazla uzaması ve hemorajik pankreatit, flegmon, psödokist, cerrahi veya perkütan drenaj gerektiren durum ciddi pankreatit olarak sınıflandırıldı.

3.4.2. Kolanjit

İşlem sonrası 24-48 saat devam eden 38,5 °C ateş hafif, 3 günden fazla hastanede tedavi gerektiren veya endoskopik ve/veya perkütan yaklaşım gerektiren febril veya septik hastalık orta, septik şok ve cerrahi gereksinimi ciddi kolanjit olarak sınıflandırıldı.

3.4.3. Kanama

Kan transfüzyonu gerektirmeksizin, klinik ve/veya endoskopik olarak kanama bulgusu ve hemoglobinde 3 g'dan fazla düşme olması hafif, cerrahi veya anjiyografik yaklaşım gerektirmeksizin 4 veya daha az ünite transfüzyon gereksinimi orta, 5 veya daha fazla ünite transfüzyon, cerrahi veya anjiyografik yaklaşım gereksinimi ciddi kanama olarak sınıflandırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) şeklinde sunuldu. Gruplar arası kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Student *t* testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında khi kare veya kesin Fisher testleri kullanıldı. Gruplar arası korelasyon varlığı Pearson korelasyon analiziyle araştırıldı. İstatistik değerlendirme SPSS for Windows 11.0 programıyla gerçekleştirildi. Anlamlılık sınırı, $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 136 hastanın 76'sı (% 56) kadın, 60'ı erkek (% 44) olup, yaş ortalaması $62,6 \pm 16,89$ (23-90 arası) yıldır. Hastaların 131'ine endoskopik sfinkterotomi uygulanmıştı, 52 hastada plastik stent takılması gerekmişti ve 15 hastada periampüller divertikül saptanmıştı (Tablo 1). Stent gerekliliği ve divertikül varlığı yaşlı hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Cinsiyet (K/E)	76/60
Yaş ortalaması \pm SD (yıl)	$62,6 \pm 16,89$
Endoskopik sfinkterotomi yapılan hasta sayısı	131
Plastik stent takılan hasta sayısı	52
Periampüller divertikül saptanan hasta sayısı	15

Tablo 2. Stent gereksinimi ve divertikül varlığının yaşla ilişkisi

	n	Yaş ortalaması \pm SD	p değeri
Stent takılanlar	52	$67,1 \pm 15,52$	$<0,05$
Stent takılmayanlar	84	$59,8 \pm 17,18$	
Divertikül saptananlar	15	$73,0 \pm 9,01$	$<0,05$
Divertikül saptanmayanlar	121	$61,3 \pm 17,21$	

Tüm hastalar göz önüne alındığında ERKP tanıları 68 hastada koledokolityazis, 15 hastada kolanjiyosellüler kanser, 12 hastada koledokolityazis ve oddi fibrozisi, 8 hastada koledokolityazis ve koledokta darlık, 7 hastada koledokta benign darlık, 6 hastada pankreas kanseri, 6 hastada safra kaçağı, 3 hastada safra yolları ile ilişkili karaciğer kisti, 3 hastada koledokolityazis ve sklerozan kolanjit, 3 hastada oddi fibrozisi, 2 hastada koledokta fasiola ve 1'er hastada kronik pankreatit, safra kesesi kanseri ve sklerozan kolanjit olarak belirlenmişti (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların ERKP tanıları

Tanı	n	%
Koledokolityazis	68	50
Kolanjiosellüler kanser	15	11
Koledokolityazis ve oddi fibrozisi	12	9
Koledokolityazis ve koledokta darlık	8	6
Koledokta benign darlık	7	5
Pankreas kanseri	6	4
Safra kaçağı	6	4
Safra yolları ile ilişkili karaciğer kisti	3	2,5
Koledokolityazis ve sklerozan kolanjit	3	2,5
Oddi fibrozisi	3	2,5
Koledokta fasiola	2	1,25
Kronik pankreatit	1	0,75
Safra kesesi kanseri	1	0,75
Sklerozan kolanjit	1	0,75
Toplam	136	100

Çalışmaya alınan 136 hastanın 23'ünde (% 17) pankreatit, 2'sinde (% 1,25) kolanjit ve 1'inde kanama (% 0,75) olmak üzere toplam 26 hastada (% 19) ERKP sonrası komplikasyon saptanmıştı. Pankreatit hastaların 9'unda (% 39) hafif, 14'ünde (% 61) orta derecede iken, kolanjit 1 hastada hafif, 1 hastada ise orta derecedeydi. Kardiyovasküler riskler ve derin ven trombozu nedeniyle işlem sonrası erken dönemde antikoagulan kullanılması gereken bir hastada ise ciddi derecede kanama görülmüştü (Tablo 4). Komplikasyon gelişimi ile yaş, cinsiyet, divertikül varlığı ve stent takılması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 5). Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların ERKP tanılarına göre dağılımları tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 4. Komplikasyonların türü ve derecesine göre hasta sayıları

	Hafif	Orta	Ciddi	Toplam
Pankreatit	9	14		23
Kolanjit	1	1		2
Kanama			1	1
Toplam	10	15	1	26

Tablo 5. Yaş, cinsiyet, divertikül varlığı ve stent takılması ile komplikasyon ilişkisi

	Komplikasyon olmayanlar	Komplikasyon olanlar	p değeri
Yaş ortalaması \pm SD	62, 7 \pm 17,15	61,8 \pm 16,06	>0,05
Cinsiyet (sayı)			
Kadın	58	18	>0,05
Erkek	52	8	
Divertikül (sayı)			
Yok	97	24	>0,05
Var	13	15	
Plastik stent (sayı)			
Takılmayanlar	67	17	>0,05
Takılanlar	43	9	

Tablo 6. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların ERKP tanılarına göre dağılımı

Tanı	Komplikasyon türü				Toplam
	Yok	Pankreatit	Kolanjit	Kanama	
Koledokolityazis	54	12	1	1	68
Kolanjiyelitler kanser	12	3			15
Koledokolityazis ve oddi fibrozisi	9	3			12
Koledokolityazis ve koledokta darlık	7	1			8
Koledokta benign darlık	4	2	1		7
Pankreas kanseri	6				6
Safra kaçağı	6				6
Safra yolları ile ilişkili karaciğer kisti	3				3
Koledokolityazis ve sklerozan kolanjit	3				3
Oddi fibrozisi	2	1			3
Koledokta fasiola	2				2
Kronik pankreatit	1				1
Safra kesesi kanseri		1			1
Sklerozan kolanjit	1				1
Toplam	110	23	2	1	136

Çalışmaya alınan tüm hastalarda işlem öncesinde ve işlemden 12-24 saat sonra CRP, amilaz ve lipaz ölçümleri gerçekleştirilmişti. İşlemden 36-48 saat sonra ise komplikasyon gelişenlerin 22'sinde bu ölçümler mevcutken komplikasyon

gelişmeyenlerin sadece 2'sinde CRP, 7'sinde ise amilaz ve lipaz seviyelerine bakılmıştı.

İşlem öncesi ortalama CRP seviyesi, komplikasyon olmayan hastalarda $18,8 \pm 18,86$ mg/l iken pankreatiti olan hastalarda $11,8 \pm 9,79$ mg/l, kolanjiti olanlarda ise $25,5 \pm 28,99$ mg/l saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Bu bulguya göre işlem öncesi CRP seviyesinin komplikasyonları öngörmede anlamlı olmadığı bulundu. İşlemden 12-24 saat sonraki ortalama CRP seviyesi, komplikasyon olmayanlarda $23,5 \pm 24,18$ mg/l, pankreatiti olanlarda $59,2 \pm 44,87$ mg/l, kolanjiti olanlarda ise $113,0 \pm 12,72$ mg/l saptandı. Her iki komplikasyon grubunda da 12-24. saat CRP seviyesi komplikasyon olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İşlemden 36-48 saat sonraki ortalama CRP seviyesi, komplikasyon olmayanlarda $31,0 \pm 33,94$ mg/l, pankreatiti olanlarda $68,2 \pm 46,22$ mg/l, kolanjiti olanlarda ise $78,0 \pm 16,97$ mg/l olarak bulunmuştu. Komplikasyon olmayan grupta 36-48. saatte sadece 2 hastada CRP seviyesi ölçülmüş olduğu için aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Komplikasyon olan ve olmayanlarda işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP seviyeleri

CRP (mg/l)	Komplikasyon olmayanlar	Komplikasyon olanlar		p değeri
		Pankreatit	Kolanjit	
İşlem öncesi	$18,8 \pm 18,86$	$11,8 \pm 9,79$	$25,5 \pm 28,99$	$>0,05$
12-24. saat	$23,5 \pm 24,18$	$59,2 \pm 44,87$	$113,0 \pm 12,72$	$<0,05$
36-48. saat	$31,0 \pm 33,94$	$68,2 \pm 46,22$	$78,0 \pm 16,97$	$>0,05$

İşlemden önceki ortalama amilaz seviyesi, komplikasyonu olmayanlarda $88,7 \pm 79,83$ U/L iken pankreatiti olanlarda $70,7 \pm 35,51$ U/L bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İşlemden 12-24 saat sonraki amilaz seviyesi ise komplikasyonsuz hastalarda $207,1 \pm 303,24$ U/L, pankreatiti olanlarda $1361,0 \pm 614,99$ U/L bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). İşlemden 36-48 saat sonraki amilaz seviyesi komplikasyonsuz hastalarda $275,4 \pm 332,47$ U/L,

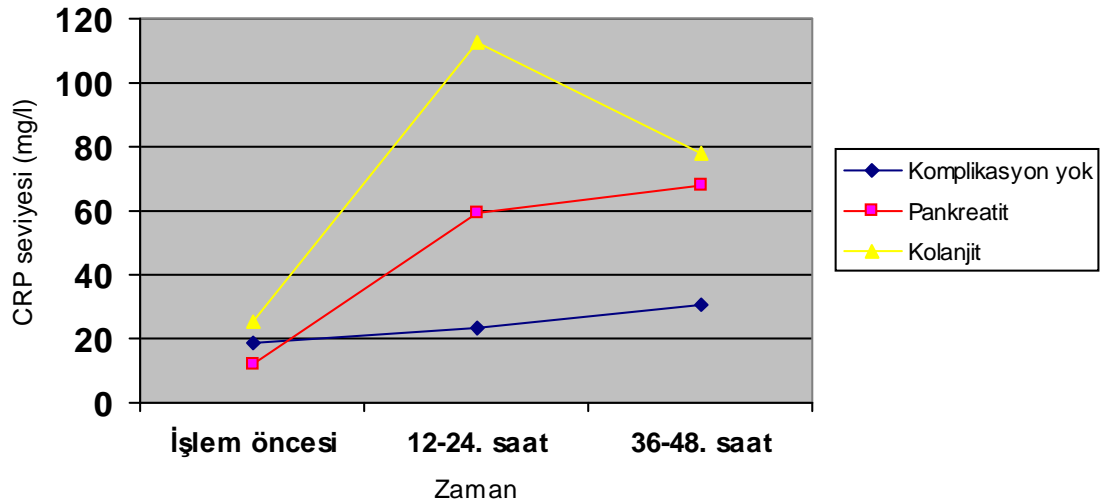
pankreatiti olanlarda $571,7 \pm 271,13$ U/L idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

İşlemden önceki ortalama lipaz seviyesi, komplikasyonu olmayanlarda $53,3 \pm 52,36$ U/L iken pankreatiti olanlarda $34,0 \pm 33,84$ U/L bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). İşlemden 12-24 saat sonraki lipaz seviyesi ise komplikasyonsuz hastalarda $146,1 \pm 250,93$ U/L, pankreatiti olanlarda $1832,1 \pm 1039,38$ U/L bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0,05$). İşlemden 36-48 saat sonraki lipaz seviyesi komplikasyonsuz hastalarda $160,8 \pm 200,48$ U/L, pankreatiti olanlarda $466,1 \pm 337,87$ U/L idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$) (Tablo 8).

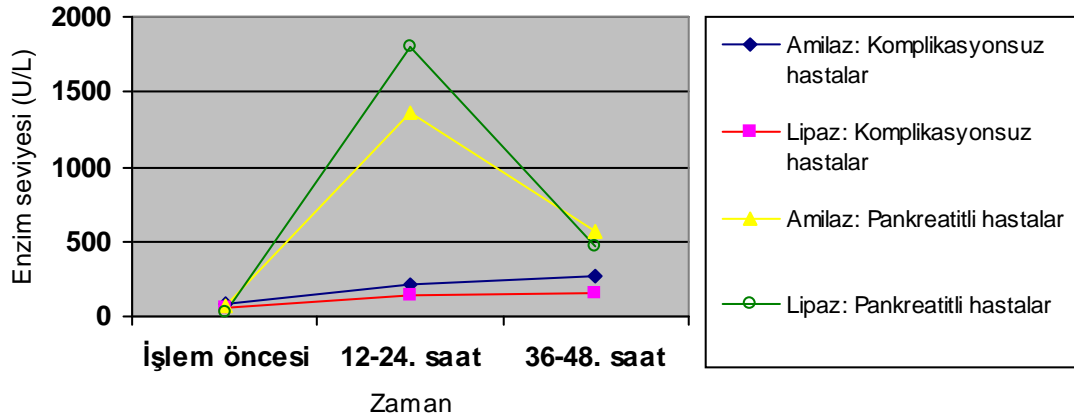
Tablo 8. Komplikasyonu olmayanlar ile pankreatiti olanların işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki amilaz ve lipaz seviyeleri

	Komplikasyon olmayanlar	Pankreatit	p değeri
Amilaz (U/L)			
İşlem öncesi	$88,7 \pm 79,83$	$70,7 \pm 35,51$	$>0,05$
12-24 saat	$207,1 \pm 303,24$	$1361,0 \pm 614,99$	$<0,05$
36-48 saat	$275,4 \pm 332,47$	$571,7 \pm 271,13$	$<0,05$
Lipaz (U/L)			
İşlem öncesi	$53,3 \pm 52,36$	$34,0 \pm 33,84$	$>0,05$
12-24 saat	$146,1 \pm 250,93$	$1832,1 \pm 1039,38$	$<0,05$
36-48 saat	$160,8 \pm 200,48$	$466,1 \pm 337,87$	$<0,05$

Komplikasyonsuz hastalardaki ve pankreatiti ve kolanjiti olanlardaki CRP seyri şekil 1’de, amilaz ve lipaz seyirleri şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Komplikasyonsuz hastalar ile pankreatiti ve kolanjiti olanlardaki CRP seyri



Şekil 2. Komplikasyonsuz hastalar ile pankreatiti olanlardaki amilaz ve lipaz seyri

ERKP sonrası pankreatiti olan hastalar, kendi aralarında pankreatitin ciddiyetine göre, hastaların yaş ortalamaları, işlem öncesi, işlemden 12-24 saat ve 36-48 sonraki CRP, amilaz ve lipaz seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Hafif pankreatiti olanlarda ortalama yaş $57,8 \pm 18,95$ yıl iken orta derecede pankreatiti olanlarda $65,8 \pm 10,97$ yıl bulundu ve farklılık anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$).

Hafif pankreatiti olanlarda ortalama CRP seviyesi, işlem öncesi $9,7 \pm 6,87$ mg/l iken, orta derecede pankreatiti olanlarda $13,1 \pm 11,33$ mg/l bulundu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İşlemden 12-24 saat sonraki ortalama CRP seviyesi ise, hafif pankreatiti olanlarda $30,8 \pm 14,24$ mg/l, orta derecede pankreatiti olanlarda ise $77,5 \pm 48,66$ mg/l idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). İşlemden 36-48 saat sonra ortalama CRP seviyesi, hafif

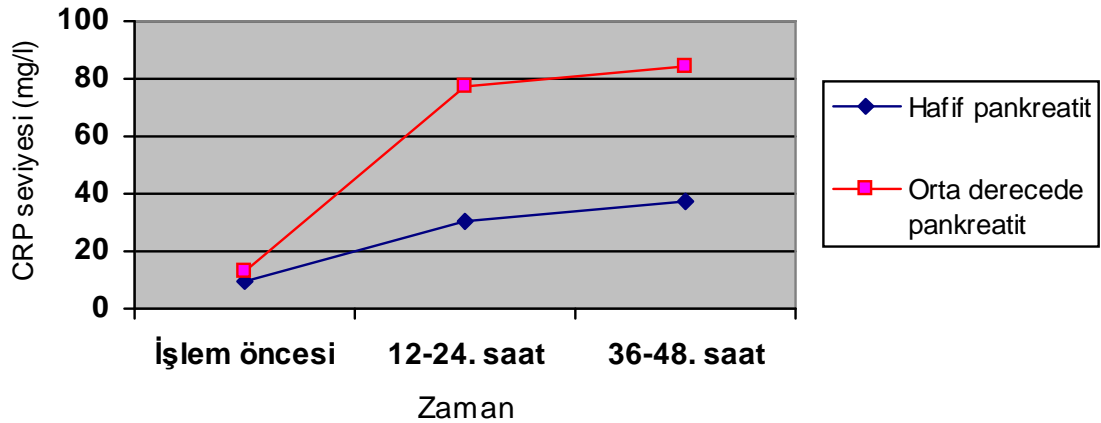
pankreatiti olanlarda $37,7 \pm 20,73$ mg/l, orta derecede pankreatiti olanlarda $84,6 \pm 48,31$ mg/l bulundu ve burada da farklılık anlamlı düzeydi ($p < 0,05$). Bu bulgulara göre ERKP sonrası gelişen pankreatitin derecesini öngörmeye işlem öncesi CRP seviyesinin anlamlı olmadığı, ancak işlemden 12-24 saat ve 36-48 saat sonraki CRP seviyelerinin komplikasyonun derecesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu, CRP seviyesi yüksek olanlarda pankreatitin daha şiddetli seyrettiği bulundu.

Hafif pankreatiti olanlarda ortalama amilaz seviyesi, işlem öncesi $70,4 \pm 34,15$ U/L iken, orta derecede pankreatiti olanlarda $70,9 \pm 37,63$ U/L bulundu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). İşlemden 12-24 saat sonraki ortalama amilaz seviyesi, hafif pankreatiti olanlarda $1000,7 \pm 382,46$ U/L, orta derecede pankreatiti olanlarda ise $1592,5 \pm 634,39$ U/L idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). İşlemden 36-48 saat sonra ortalama amilaz seviyesi, hafif pankreatiti olanlarda $406,2 \pm 250,77$ U/L, orta derecede pankreatiti olanlarda $660,7 \pm 245,75$ U/L bulundu ve burada da farklılık anlamlı düzeydi ($p < 0,05$). Hafif pankreatiti olanlarda ortalama lipaz seviyesi, işlem öncesi $39,6 \pm 33,90$ U/L iken, orta derecede pankreatiti olanlarda $30,3 \pm 34,55$ U/L bulundu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). İşlemden 12-24 saat sonraki ortalama lipaz seviyesi, hafif pankreatiti olanlarda $1149,3 \pm 820,96$ U/L, orta derecede pankreatiti olanlarda ise $2046,7 \pm 1134,35$ U/L idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). İşlemden 36-48 saat sonra ortalama lipaz seviyesi, hafif pankreatiti olanlarda $419,7 \pm 336,22$ U/L, orta derecede pankreatiti olanlarda $491,0 \pm 349,71$ U/L bulundu ve burada da farklılık anlamlı değildi ($p > 0,05$). Buradaki bulgularımıza göre ERKP sonrası pankreatitin derecesini öngörmeye işlem öncesi amilaz ve lipaz seviyelerinin anlamlı olmadığı bulundu. İşlemden 12-24 saat ve 36-48 saat sonraki amilaz seviyeleri orta derecede pankreatiti olanlarda hafif pankreatiti olanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmışken, lipaz seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Bulgular tablo 9'da özetlenmiştir.

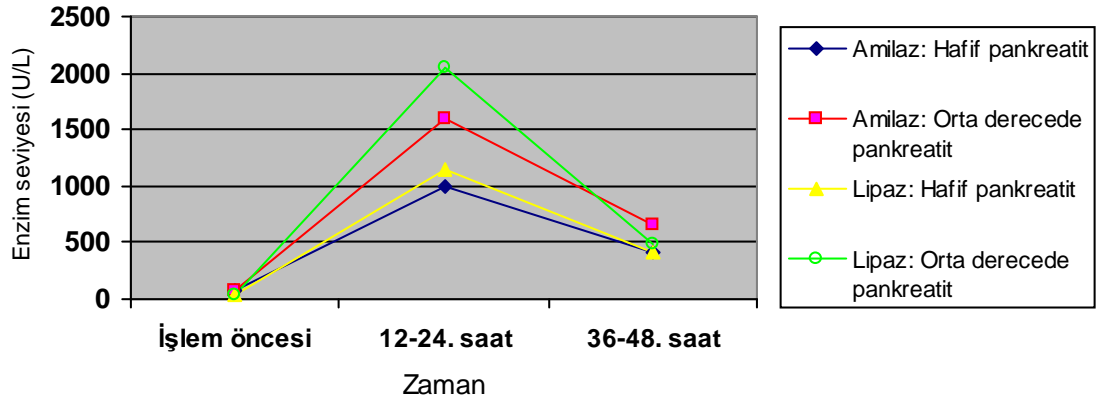
Tablo 9. Hafif ve orta derecede pankreatiti olanların, yaş, işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP, amilaz ve lipaz seviyelerinin karşılaştırılması

	Hafif pankreatit	Orta derece pankreatit	p değeri
Yaş (yıl)	57,8 ± 18,95	65,8 ± 10,97	>0,05
CRP (mg/l)			
İşlem öncesi	9,7 ± 6,87	13,1 ± 11,33	>0,05
12-24. saat	30,8 ± 14,24	77,5 ± 48,66	<0,05
36-48. saat	37,7 ± 20,73	84,6 ± 48,31	<0,05
Amilaz (U/L)			
İşlem öncesi	70,4 ± 34,15	70,9 ± 37,63	>0,05
12-24. saat	1000,7 ± 382,46	1592,5 ± 634,39	<0,05
36-48. saat	406,2 ± 250,77	660,7 ± 245,75	<0,05
Lipaz (U/L)			
İşlem öncesi	39,6 ± 33,90	30,3 ± 34,55	>0,05
12-24. saat	1149,3 ± 820,96	2046,7 ± 1134,35	>0,05
36-48. saat	419,7 ± 336,22	491,0 ± 349,71 U/L	>0,05

Hafif ve orta derecede pankreatiti olanların CRP seyirleri şekil 3’de, amilaz ve lipaz seyri şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Hafif ve orta derecede pankreatitli hastaların CRP seyirleri



Şekil 4. Hafif ve orta derecede pankreatiti olan hastalarda amilaz ve lipaz seri

İşlemden 12-24 saat sonra, çalışmaya alınan 136 hastanın 63'ünde (% 46) amilaz, 51'inde (% 38) ise lipaz seviyeleri, ERKP sonrası pankreatit olmadığı halde normalin üst sınırından daha fazla yükselmiş olarak saptandı. Ancak bu artış pankreatit gelişen hastalardakine oranla anlamlı olarak daha düşüktü. Bu hastalardaki ortalama amilaz seviyesi $227,3 \pm 323,24$ U/L, lipaz seviyesi ise $216,1 \pm 350,93$ U/L idi.

Komplikasyonu olmayan hastalar ve pankreatiti olan hastalarda yaş, işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP, amilaz ve lipaz seviyeleri arasındaki korelasyonlar araştırıldı.

Komplikasyonu olmayan hastalarda yaş ile işlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonraki CRP seviyeleri arasında anlamlı pozitif lineer korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=0,188$, $p=0,049$ ve $r=0,256$, $p=0,008$). Ayrıca işlemden önceki CRP ile işlemden 12-24 saat sonraki CRP arasında da anlamlı pozitif lineer korelasyon saptandı ($r=0,606$, $p<0,01$). İşlemden 12-24 saat sonraki amilaz ile 36-48 saat sonraki amilaz seviyeleri ($r=0,969$, $p<0,01$), 12-24 saat sonraki lipaz seviyeleri ($r=0,814$, $p<0,01$) ve 36-48 saat sonraki lipaz seviyeleri arasında da ($r=0,921$, $p=0,003$) anlamlı pozitif lineer korelasyon mevcuttu. Ayrıca işlemden 12-24 saat sonraki lipaz ile 36-48 saat sonraki lipaz seviyeleri ($r=0,972$, $p<0,01$) ve yine 36-48 saat sonraki amilaz seviyeleri ($r=0,888$, $p=0,008$) arasında anlamlı pozitif lineer korelasyon vardı. İşlemden 36-48 saat sonraki amilaz ve lipaz seviyeleri arasında da anlamlı pozitif lineer korelasyon bulundu ($r=0,943$, $p=0,001$)

Pankeatitli hastalarda, işlemden 12-24 saat sonraki amilaz ile 36-48 saat sonraki amilaz ($r=0,537$, $p=0,015$) ve 12-24 saat sonraki lipaz seviyeleri arasında ($r=0,716$, $p<0,01$) anlamlı pozitif lineer korelasyon mevcuttu. İşlemden 12-24 saat sonraki lipaz ile 36-48 saat sonraki lipaz ($r=0,631$, $p=0,003$) ve 36-48 saat sonraki amilaz seviyeleri arasında da ($r=0,517$, $p=0,015$) anlamlı pozitif lineer korelasyon bulundu. İşlemden 36-48 saat sonraki amilaz ve lipaz seviyeleri arasında da anlamlı pozitif lineer korelasyon vardı ($r=0,812$, $p<0,01$).

Komplikasyon gelişen hastalarda işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP seviyeleri ile yine işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki amilaz ve lipaz seviyeleri arasında ise anlamlı korelasyon bulunmadı. Bunun CRP ile amilaz ve lipaz seviyelerinin pik değere ulaşma zamanlarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünüldü.

5. TARTIŞMA

ERKP, morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilecek çeşitli komplikasyonların görülebildiği bir işlemdir. Başta MRKP ve EUS olmak üzere diğer görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle günümüzde tanısal amaçlı olmaktan ziyade tedavi edici işlemler amacıyla kullanılmaktadır. Pankreatit ERKP'nin en sık görülen komplikasyonudur. ERKP sonrası pankreatit sıklığı, çalışma dizaynlarına göre farklılık gösterebilmekle birlikte genellikle % 1-7 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (3-6). Ancak bazı prospektif çalışmalarda % 11-23 arasında değişen daha yüksek oranlar da bildirilmiştir (40-42). Literatürde ERKP ilişkili kolanjit oranı % 1'in altında, kanama ise % 0,76-2 arasında bildirilmektedir (4-6). Çalışmamızda ERKP sonrası pankreatit % 17, kolanjit % 1,25, kanama ise % 0,75 oranında bulunmuştur. Kolanjit ve kanamanın çok az sayıda hastada görülmesi nedeniyle CRP ile ilgili bulgular ön planda pankreatit komplikasyonu üzerinde tartışılmıştır.

ERKP sonrası, komplikasyon olmayan vakalarda da geçici pankreas enzim yükselmesi sık görülen bir durumdur. Literatürde ERKP sonrası asemptomatik hiperamilazemi sıklığı % 25-75 arasında bildirilmektedir (4, 41, 43). Wozniak ve ark.'nın (40) yaptığı çalışmada bu oran, tanısal ERKP sonrası % 25, terapötik ERKP sonrası ise % 60 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da işlemden 12-24 saat sonra, komplikasyon olmayan hastaların % 46'sında amilaz, % 38'inde ise lipaz, pankreatitli hastalardakinden anlamlı olarak daha düşük olmak üzere normalin üst sınırından daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. İşlem sonrası tek başına enzim yüksekliği olması pankreatit tanısı için yeterli değildir. ERKP ile ilişkili pankreatit, işlemden sonraki 24 saat içerisinde serum amilaz seviyesinde normalin üst sınırının 3 veya daha fazla katı artmasıyla birlikte yeni başlayan veya kötüleşen karın ağrısı olması ve bu durumun en az 2 gün hospitalizasyon gerektirmesi olarak tanımlanmaktadır (12). Pankreatit hastaların çoğunda hafif veya orta derecede olmakta ve semptomlarda hızlı düzelme görülmektedir, ancak % 30'a varan oranlarda ciddi pankreatit geliştiğini bildirilen çalışmalar da mevcuttur (42-44). Çalışmamızda ERKP ile ilişkili pankreatit hastaların % 39'unda hafif, % 61'inde ise orta derecedeydi. Ciddi pankreatit görülmedi.

ERKP sonrası pankreatit gelişiminden, pankreas kanalına yapılan girişimlere bağlı mekanik hasar, fazla injeksiyon nedeniyle oluşabilecek hidrostatik hasar ve kontrast maddeye bağlı allerjik veya kimyasal hasar gibi çeşitli faktörler tek başına veya kombine olarak sorumlu olabilir (45). Pankreatit gelişimi için genel olarak bildirilen risk faktörleri, genç yaş, kadın cinsiyet, safra kanalını kanülasyonda zorluk, pankreatik sfinkterotomi, papiller balon dilatasyonu, daha önceden ERKP sonrası pankreatit öyküsü ve Oddi sfinkter disfonksiyonudur (3, 6, 46). Ito ve ark. (45), bu faktörlere ek olarak sfinkterotomi yapılmaksızın biliyer stent yerleştirilmesinin de ERKP sonrası pankreatit için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda komplikasyon olan ve olmayan gruplar arasında, yaş, cinsiyet ve biliyer plastik stent yerleştirilmesi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak pankreatit gelişen hastalarımızda, koledokolityazis olgularında taşların önemli oranda büyük çaplı ve çok sayıda olduğu, malign safra yolu ve pankreas hastalıklarında ise ciddi derecede darlık olduğu tespit edilmiştir.

Akut pankreatit patofizyolojisi oldukça kompleks bir durumdur. Akut faz reaksiyonunda, akut faz proteinlerinin plasma konsantrasyonunda artış olmaktadır. Major insan akut faz proteinleri, CRP, alfa-1-antitripsin, alfa-1-asit glukoprotein, fibrinojen ve haptoglobindir. İL-6, İL-8, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama gibi sitokinlerin bu akut faz reaktanlarının oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (47). Ancak bunlar içerisinde hepatositlerde akut faz proteini sentezinin ana uyarıcısı İL-6'dır (48). Bu endojen inflamatuvar mediyatörler akut pankreatit patogenezinde de önemli rol oynarlar. İnflame pankreastan salınan sindirim enzimlerinin patogeneze ve komplikasyon gelişiminde anahtar role sahip olduğu düşünülmektedirken son dönemlerde yapılan çalışmalarda asıl olarak aktive lökositlerden salınan bu inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin sorumlu olduğu bulunmuştur. Bunlardan en göze çarpanları, CRP, İL-6, İL-8, fosfolipaz A2, tripsinojen aktivasyon peptit gibi mediyatörlerdir (47-49). Yapılan çalışmalarda ERKP sonrası gelişen pankreatitin, akut pankreatitli hastalarda sitokinlerle uyarılan bu akut faz yanıtının araştırılması için iyi bir model olduğu gösterilmiştir (40, 42, 50).

ERKP sonrası komplikasyon gelişmese bile, hastalarda hafif bir inflamatuvar yanıt gözlenebilir. Wozniak ve ark. (40) 40 hastayı içeren bir çalışmada ERKP'ye

inflamatuvar yanıtı araştırmışlardır. Bu çalışmada hastalar terapötik ve tanısal amaçlı ERKP yapılanlar olmak üzere iki gruba, terapötik gruptakiler de kendi içinde komplikasyon gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrılmışlardır. Tanısal amaçlı işlem yapılanlarda komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir. Tüm hastalarda işlem öncesi ve işlemden 2, 24 ve 48 saat sonra serum amilaz, lipaz, İL-6, CRP, hidrojen peroksit ve malonilaldehit seviyeleri ölçülmüştür. Sonuçta İL-6 ile korele olarak CRP seviyelerinin komplikasyon olmayan hastalarda da, işlemden 24 saat sonra işlem öncesine oranla artış gösterdiği ve pik seviyeye 48 saat sonra ulaştığı bulunmuştur. Bu artış terapötik amaçlı ERKP yapılan ve komplikasyon gelişmeyen grupta tanısal amaçlı işlem yapılanlara oranla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Dolayısıyla işlem sonrası CRP konsantrasyonunun, işlemin ne kadar invaziv yapıldığına ve gelişen inflamatuvar yanıtın büyüklüğüne bağlı olarak artış gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda da bu bulgular ile uyumlu olarak, komplikasyon gelişmeyen hastalarımızda da, CRP konsantrasyonlarında işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonra yapılan ölçümlerde işlem öncesine göre artış olduğu ancak bu artışın komplikasyon gelişen hastalardan anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak ERKP'nin komplikasyon olmasa da CRP yanıtında hafif bir artışa yol açtığı söylenebilir. Ancak bu artış komplikasyon gelişen hastalardaki kadar olmamaktadır.

Messman ve ark. (50) çeşitli endikasyonlarla ERKP yapılan 70 hastayı prospektif olarak değerlendirmişler ve 9 hastada (% 12,9) pankreatit geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların işlem öncesi ve 0, 1, 4, 12, 24 ve 48. saatlerdeki İL-6, CRP, TNF- α , amilaz ve lipaz seviyeleri değerlendirilmiştir. Pankreatit gelişen tüm hastalarda, işlem sonrası İL-6, CRP, amilaz ve lipaz seviyelerinin komplikasyon olmayanlara oranla anlamlı oranda arttığı, TNF- α seviyesinde ise anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur. Pankreatit gelişen hastalarda amilaz ve lipaz seviyesinin 1. saatten itibaren artmaya başladığı, pik seviyeye ise 4-12. saatlerde ulaştığı bildirilmiştir. Bu hastalarda İL-6 pik seviyelerinin işlemden 24-48 saat sonra, CRP pik seviyelerinin ise bunu takiben 48-72 saat sonra saptandığı gösterilmiş ve aralarında anlamlı korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. İL-6 salınımı tespit edilen her hastada CRP artışının olmadığı ancak pankreatit gelişen her hastada İL-6 artışını takiben CRP'nin de anlamlı artış

gösterdiği bulunmuştur. Bu durum, komplikasyon gelişmeyenlerdeki İL-6 artışının CRP sentezini uyaracak düzeyde olmaması ile açıklanmıştır.

Oezcuemez-Porsch ve ark. (51) ERKP uygulanan 94 hastada, işlem öncesi ve işlemden 40 dk, 2, 6, 24, 48 ve 72 saat sonra serum lipaz, prokalsitonin, serum amiloid A, İL-1 reseptör antogonisti, İL-6 ve İL-10 gibi inflamatuvar belirteçler ve CRP seviyelerini değerlendirmişlerdir. 20 hastada (% 21) ERKP sonrası pankreatit geliştiği bulunmuş ve bu hastalarda lipazın 6. saatte, İL-6'nın 48. saatte, CRP'nin ise 72. saatte pik seviyelere ulaştığı saptanmıştır. Bu hastalarda CRP seviyelerinde ilk 6 saatte artış saptanmamış ancak 2-4. günler arasında anlamlı ve kararlı artış eğilimi olduğu gösterilmiştir. CRP ve lipaz hastaların ağrı skoru ile korele bulunmamış, değerlendirmeye alınan tüm parametreler içerisinde sadece pik İL-6 ve İL-10 seviyelerinin ağrı skoru ve işlem süresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu iki İL'nin ERKP sonrası hastaların izleminde kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada pankreatitin derecesine göre sınıflama yapılmamış ve veriler buna göre ayrıca değerlendirilmemiştir.

Kiviniemi ve ark. (41) komplikasyon olan ve olmayan ERKP hastalarında CRP yanıtını araştırmışlardır. Prospektif olarak 42 hastada ERKP işlemi öncesinde ve işlem sonrası 6. ve 24. saatlerde serum amilaz, lipaz ve CRP seviyelerini ölçmüşler ve pankreatit gelişen hastalarda CRP'nin işlemin ikinci gününde artmaya başladığını ve en üst düzeye işlemden 48 saat sonra ulaştığını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, fulminan seyirli pankreatit gelişen ve operasyon gereken iki hastada, CRP artışı daha hafif seyirli pankreatit gelişen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak, ERKP sonrası pankreatit şüphesi olan hastalarda CRP takibinin, hastalık seyri ve derecesinin değerlendirilmesi açısından oldukça kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada amilaz ve lipaz seviyelerindeki artış ile CRP seviyesi arasında anlamlı korelasyon bulunmamış dolayısıyla CRP'nin enzim salınımı için iyi bir indikatör olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da işlem sonrası CRP seviyeleri ile amilaz ve lipaz seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamış ve bu durumun pik seviyeye ulaşma zamanlarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür. Amilaz ve lipaz seviyelerinde ise kendi aralarında, 12-24 ve 36-48 sonraki ölçümlerde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür.

Kaw ve Singh'in (42) yaptığı başka bir çalışmada 85 hastada, ERKP'den önce ve işlem sonrası 12-24. ve 36-48. saatlerde serum lipaz, CRP ve İL-6 seviyeleri ölçülmüştür. Burada da hastalar, çalışmamızdakine benzer şekilde pankreatitin derecesine göre sınıflandırılmışlardır. Çalışma sonuçlarında, ERKP sonrası pankreatit gelişen 20 hastada, işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonra serum İL-6 ve CRP seviyelerinde, pankreatitin şiddeti ile doğru orantılı olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Lipaz seviyelerinde ise pankreatitin derecesi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada da CRP'nin en yüksek seviyelere işlemden 36-48 saat sonra ulaştığı bulunmuştur. Araştırmacılar, CRP'nin pankreatitin ciddiyetini öngörmeye oldukça doğru ve kullanışlı ancak geç bir gösterge olduğu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda işlemden önceki CRP seviyeleri ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Komplikasyon gelişmeyen hastalar ile pankreatit gelişen hastaların işlem öncesi CRP seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla işlem öncesi CRP seviyesinin komplikasyon gelişimini öngörmeye anlamlı olmadığı bulunmuştur. Hastalarımızda literatürde verilen bilgiler ile uyumlu olarak, CRP seviyelerinin işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonra yapılan ölçümlerde, ERKP sonrası pankreatiti olanlarda komplikasyon olmayanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da en yüksek CRP seviyeleri 36-48. saatlerde tespit edilmiştir. Pankreatit gelişen hastalarımızda amilaz ve lipaz seviyelerinde de anlamlı artış olduğu, CRP'den daha erken dönemde üst düzeye ulaşmış ve 36-48 saatlerde azalma eğilimine girdikleri gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda amilaz ve lipazın işlem sonrası 12. saatten önceki seviyeleri bilinmediğinden, ne zaman artmaya başladıkları ve daha erken dönemde pik seviyelere ulaşmış olup ulaşmadıkları belirlenememiştir. İşlem sonrası gelişen pankreatitin derecesine göre yapılan karşılaştırmalarda, 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP seviyeleri, orta derecede pankreatiti olanlarda hafif derecede pankreatiti olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla işlem sonrası CRP seviyesindeki artışa bakılarak pankreatitin ciddiyetinin öngörülebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ayrıca CRP'ye ek olarak, işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki amilaz seviyelerinin de orta derecede pankreatiti olanlarda hafif pankreatiti olanlara oranla anlamlı olarak daha fazla arttığı saptanmıştır. Lipaz için aynı ilişki bulunmamıştır. Pankreatitin ciddiyeti ile amilaz seviyeleri arasında

bulunan bu anlamlı ilişki, daha önce Kivinemi ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada ve Ito ve ark.'nın (45), ERKP sonrası pankreatit ile işlem sonrası amilaz seviyelerindeki değişikliklerin ilişkisini araştırdıkları çalışmada tespit edilmemiştir.

6. SONUÇ

ERKP potansiyel faydalarına rağmen riskleri olan ve ciddi komplikasyonlara sebep olabilen bir işlemdir. Komplikasyonlardan kaçınmak için en önemli nokta uygun hasta seçimi ve endikasyonun iyi belirlenmesidir. ERKP'nin en sık görülen komplikasyonu pankreatittir. Çoğunlukla hafif ve orta derecede olmakla birlikte, mortaliteyle ilişkili olabilecek derecede ciddi olabilir. Bu nedenle komplikasyonların ve ciddiyetinin öngörülebilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir.

CRP, ucuz ve yaygın klinik kullanım için uygun bir testtir. ERKP sonrası CRP seviyelerinin takibi, pankreatit gelişimi ve ciddiyetini öngörmeye oldukça kullanışlıdır. Geç bir belirteçtir ancak hastaların izleminde önemli prognostik bilgi sağlar. Bu durum, hastaların ERKP sonrası erken dönemde taburcu edilmesi veya yakın takip ve tedaviye devam edilmesi kararına yol göstermesi açısından da önemlidir. ERKP sonrası daha erken saatlerde İL-6 ve diğer bazı sitokin seviyelerinin ölçümlerinin yapılmasıyla, işlem sonrası pankreatit gelişimi ve ciddiyetinin daha önceden öngörülüp öngörülemeyeceğine dair prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Komplikasyonlarının Öngörülmesi ve Takibinde C-Reaktif Proteinin Önemi

Giriş ve Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi safra yolları ve pankreasın benign ve malign hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yer tutan ancak günümüzde daha çok tedavi amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Başta pankreatit olmak üzere birçok komplikasyonla ve nadiren mortalite ile ilişkili olabilir. Oluşabilecek komplikasyonların ve seyrinin önceden öngörülebilmesi riski ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. CRP'nin ERKP sonrası komplikasyonların öngörülmesi ve ciddiyetinin belirlenmesinde de güvenilir ve doğru bilgiler verdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda ERKP uygulanan hastalarımızda, CRP'nin başta pankreatit olmak üzere komplikasyonları öngörme ve takibindeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma için ERKP yapılan 476 hasta retrospektif olarak incelendi. İşlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonra serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri ölçülmüş olan 136 hasta (76 kadın, 60 erkek; ortalama yaş $62,6 \pm 16,89$ yıl) çalışmaya dahil edildi ve bu hastalar işlem sonrası komplikasyon gelişimi ve CRP seviyelerindeki değişiklik açısından değerlendirildi. Ayrıca komplikasyon gelişen ve işlemden 36-48 saat sonraki serum amilaz, lipaz ve CRP seviyelerinin de ölçüldüğü tespit edilen 22 hastada, CRP'nin komplikasyonların takibi ve ciddiyetini öngörmedeki yeri araştırıldı. Komplikasyonlar hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 136 hastanın 23'ünde (% 17) pankreatit, 2'sinde (% 1,25) kolanjit ve 1'inde kanama (% 0,75) olmak üzere toplam 26 hastada (% 19) ERKP sonrası komplikasyon saptandı. Pankreatit 9 hastada hafif, 14 hastada orta derecedeydi. İşlemden 12-24 saat sonraki CRP, amilaz ve lipaz ölçümleri komplikasyon olan ve olmayan hastalarda anlamlı olarak farklı bulundu. 12-24. saatteki ortalama CRP seviyeleri (mg/l) komplikasyon olmayanlarda $23,5 \pm 24,18$, pankreatiti olanlarda $59,2 \pm 44,87$ idi ($p < 0,05$). Hafif ve orta derecede pankreatiti olan hastalar arasında da işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP ve amilaz seviyeleri açısından anlamlı farklılık vardı. Lipaz için bu farklılık gözlenmedi. Hafif ve orta derecede pankreatiti olanlarda, işlemden 12-24 saat sonraki ortalama CRP seviyesi (mg/l), sırasıyla, $30,8 \pm 14,24$ ve $77,5 \pm 48,66$ ($p < 0,05$), 36-48 saat sonraki değerler ise $37,7 \pm 20,73$ ve $84,6 \pm 48,31$ idi ($p < 0,05$). Amilaz seviyeleri (U/L) için bu değerler, sırasıyla, işlemden 12-24 saat sonra $1000,7 \pm 382,46$ ve $1592,5 \pm 634,39$ ($p < 0,05$), 36-48 saat sonra ise $406,2 \pm 250,77$ ve $660,7 \pm 245,75$ ($p < 0,05$) olarak bulundu.

Sonuç: ERKP sonrası serum CRP seviyelerinin takibi, işlem sonrası pankreatit gelişiminin ve ciddiyetinin öngörülmesinde kullanışlı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, komplikasyon, pankreatit, C-reaktif protein

SUMMARY

The Significance of C-Reactive Protein in The Prediction and Follow-Up of Complications of Endoscopic Retrograd Cholangiopancreatography

Introduction and Aim: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an important method for diagnosis and treatment of benign and malignant diseases of biliary tract and pancreas. Recently, it has been used mostly for therapeutic interventions. It may be related with some complications, particularly pancreatitis, and rarely with mortality. The prediction of complications and their severity is important to decrease risk and mortality. In previous studies, it has been shown that, CRP provides reliable informations about post-ERCP complications and their severity. In our study, the role of CRP in the prediction and determination of severity of ERCP complications was investigated.

Material and Method: 476 patients, whom performed ERCP, were retrospectively evaluated. 136 patients (76 women, 60 men; mean age $62,6 \pm 16,89$ years) with measurement of serum amylase, lipase and CRP levels before and 12-24 hours after the procedure were included the study and complications and alterations of CRP levels were investigated in these patients. In addition, the role of CRP in the follow-up and prediction of severity of complications was investigated in 22 complicated patients with measurement of serum amylase, lipase and CRP levels 36-48 hours after the procedure. Complications were classified as mild, moderate, or severe.

Results: Post-ERCP complications were detected in 26 patients (19%). Pancreatitis, cholangitis and hemorrhage occurred, respectively, in 23 (17%), 2 (1,25%), and 1 (0,75%) patients. Mild and moderate pancreatitis occurred, respectively, in 9 and 14 patients. There were significant differences in levels of CRP at 12 to 24 hours for complicated versus uncomplicated patients. The mean CRP levels (mg/l) at 12 to 24 hours were $23,5 \pm 24,18$ in uncomplicated patients, and $59,2 \pm 44,87$ in patients with pancreatitis ($p < 0,05$). There were significant differences in levels of CRP and amylase but no lipase at 12 to 24 and 36 to 48 hours for patients with mild versus moderate pancreatitis. The mean CRP levels (mg/l) at 12 to 24 hours were $30,8 \pm 14,24$ in mild pancreatitis and $77,5 \pm 48,66$ in moderate pancreatitis ($p < 0,05$). The levels, respectively, at 36 to 48 hours were $37,7 \pm 20,73$ and $84,6 \pm 48,31$ ($p < 0,05$). The mean amylase levels (U/L) at 12 to 24 hours were $1000,7 \pm 382,46$ in mild pancreatitis and $1592,5 \pm 634,39$ in moderate pancreatitis ($p < 0,05$). The levels, respectively, at 36 to 48 hours were $406,2 \pm 250,77$ and $660,7 \pm 245,75$ ($p < 0,05$).

Conclusion: The follow-up of serum CRP levels after ERCP is a useful method for predicting and determining of severity of post-ERCP pancreatitis.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, complication, pancreatitis, C-reactive protein

KAYNAKLAR

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167:752-6.
2. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:633-7.
3. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:425-34.
4. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PT, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335:909-18.
5. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:1-10.
6. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:417-23.
7. Sultan S, Baillie J. What are the predictors of post-ERCP pancreatitis, and how useful are they? *J Pancreas* 2002; 3:188-94.
8. Fjosne U, Waldum HL, Romslo I, et al. Amylase, pancreatic isoamylase and lipase in serum before and after endoscopic pancreatography. *Acta Med Scand* 1986; 219:301-4.
9. Gewarz H, Carolyn M, Siegel J, et al. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1982; 27:345-72.
10. 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.
11. 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.
12. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:383-93.
13. Testoni P, Masci E, Bagnoli F, Tittobello A. Endoscopic papillosphincterotomy: prevention of pancreatic reaction by somatostatin. *Ital J Gastroenterol* 1988; 20:70-3.
14. Binmoeller KF, Harris AG, Dumas R, Grimaldi C, Delmont JP. Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? *Gut* 1992; 33:1129-33.
15. Cavallini G, Tittobello A, Frullioni L, Masci E, Mariana A, Di Francesco V. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1996; 335:919-23.
16. Budzynska A, Marek T, Nowak A, Kaczor R, Nowakowska-Dulawa E. A prospective, randomized, placebocontrolled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 2001; 33:766-72.

17. Deviere J, Le Moine O, van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, et al. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol* 2001; 120:498-505.
18. Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G, Vargo JJ, Shay SS, Easley KA, et al. A randomized double blind study of interleukin 10 for prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2098-102.
19. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:1-7.
20. Andriulli A, Clemente R, Teruzzi V, Suriani R, Sigillito A, Leandro G, et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter placebo-controlled randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:488-95.
21. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42:503–15.
22. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88:1178-82.
23. Moreto M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramirez K, et al. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:1-7.
24. Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1–7.
25. De Palma GD, Catanzano C. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:982-5.
26. Prat F, Amaris J, Ducot B, Bocquentin M, Fritsch J, Choury AD, et al. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective double-blind randomized study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:202-8.
27. Johnson GK, Geenen JE, Bedford RA, Johanson J, Cass O, Sherman S, et al. A comparison of nonionic versus ionic contrast media: results of a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:312-6.
28. Zheng M-H, Xia H, Chen Y-P. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1632.
29. Binmoeller KF, Seifert H, Gerke H, Seitz U, Portis M, Soehendra N. Papillary roof excision using the Erlangen-type pre-cut papillotome to achieve bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:689-95.
30. Catalano MF, Linder JD, Geenen JE. Endoscopic transpancreatic papillary septotomy for inaccessible obstructed bile ducts: comparison with standard pre-cut papillotomy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:557-61.
31. Tarnasky PR, Palesch YK, Cunningham JT, Mauldin PD, Cotton PB, Hawes RH. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1998; 115:1518-24.

32. Aizawa T, Ueno N. Stent placement in the pancreatic duct prevents pancreatitis after endoscopic sphincter dilation for removal of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:209-13.
33. Howard TJ, Tan T, Lehman GA, Sherman S, Madura JA, Fogel E, et al. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery* 1999; 126:658-65.
34. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002; 34:293-8.
35. Sherman S. Endoscopic drainage of malignant hilar obstruction: is one biliary stent enough or should we work to place two? *Gastrointest Endosc* 2001; 53:681-4.
36. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:547-53.
37. Harris A, Chan CH, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999; 31:718-24.
38. van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J, Huibregtse K, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:442-7.
39. Raty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:339-45.
40. Wozniak B, Wisniewska-Jarosinska M, Drzewoski J. Evaluation of selected parameters of the inflammatory response to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001; 23:349-55.
41. Kiviniemi H, Juvonen T, Makela J. Acute phase response in patients with uncomplicated and complicated endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *HPB Surgery* 1994; 8:129-31.
42. Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:435-40.
43. Dickinson R, Davies S. Post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: the role of operative and patient factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:423-8.
44. Sherman S, Lehman GA. ERCP and endoscopic sphincterotomy induced pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6:350-67.
45. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, et al. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3855-60.
46. Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, et al. Endoscopic balloon dilatation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127:1291-9.
47. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Scholmerich J. Inflammatory mediators, and cytokines—new aspects of pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterol* 1993; 40:522-30.

48. Leser H-G, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, et al. Elevation of interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101:782-5.
49. Mayer AD, McMacmahon MJ, Bowen M, Cooper EH. C-reactive protein: an aid to assesment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 1989; 37:207-11.
50. Messmann H, Vogt W, Holstege A, Lock G, Heinisch A, von Fürstenberg A, et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:80-5.
51. Oezcueruemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1763-9.