

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof Dr Nedim Yılmaz Selçuk

**ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ SONRASI PANKREATİT
PROFİLAKSİSİNDE İNTRAMÜSKÜLER VE REKTAL DİKLOFENAK UYGULAMASININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr Ramazan Uçar

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof Dr Ali Demir

KONYA
2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi	3
2.1.1. ERCP'nin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. ERCP Tekniği	3
2.1.3. Diagnostik ERCP.....	5
2.1.4. Terapötik ERCP	5
2.1.5. ERCP'yi Kimler Yapabilir?	5
2.1.6. ERCP Endikasyonları.....	6
2.1.7. ERCP Kontrendikasyonları	8
2.1.7.1. Mutlak Kontrendikasyonlar	8
2.1.7.2. Rölatif Kontrendikasyonlar	8

2.1.8. ERCP Komplikasyonları	9
2.2. Post-ERCP Pankreatit	10
2.2.1. Post-ERCP Pankreatitin Tanımı	10
2.2.2. PEP İnsidansı.....	11
2.2.3. Yüksek Riskli Hastalar	13
2.2.4. Yüksek Riskli Endoskopik Teknikler.....	14
2.2.5. PEP Patofizyolojisi	16
2.2.6. PEP Öngörülebilir mi ?.....	17
2.2.7. PEP Profilaksisi.....	19
2.2.7.1. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	19
2.2.7.2. Somatostatin	20
2.2.7.3. Gabexate Mesilate.....	21
2.2.7.4. Antibiyotikler	22
2.2.7.5. Nitrogliserin.....	23
2.2.7.6. İnterlökin-10.....	24
2.2.7.7. Kortikosteroidler	25
2.2.7.8. Nifedipin	25
2.2.7.9. Oktreotid	26

2.2.7.10. Diğer Medikal Ajanlar	26
2.2.7.11. Diklofenak Sodyum.....	27
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Çalışma Planı.....	29
3.2. İşlemlerde Kullanılan Cihazlar.....	31
3.3. Laboratuvar Testlerinin Çalışılması.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	32
4.2. Hastaların ERCP Öncesi Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	32
4.3.Hastaların ERCP Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	33
4.4. Hastaların ERCP İşlem Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	34
4.5.Hastaların ERCP İşlemi Sonrası Klinik ve Laboratuvar Olarak Karşılaştırılması.....	36
4.6.Hastaların PEP Açısından Karşılaştırılması.....	37
4.7.PEP gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	43
6. ÖZET.....	48
7. ABSTRACT	49
8. KAYNAKLAR.....	50
9. TEŞEKKÜR.....	54

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfotaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ASGE	: Amerika Gastrointestinal Endoskopi Derneği
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif Protein
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ESGE	: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GM	: Gabaxate Mesilate
IL	: İnterlökin
IM	: İntramüsküler
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PEP	: Post-ERCP Pankreatit
SOD	: Oddi Sfinkter Disfonksiyonu
TAP	: Tripsinojen Aktive Edici Peptid

ŞEKİLLER

	sayfa
Şekil 1. ERCP işleminin şekil üzerinde gösterilmesi	5
Şekil 2. Opak madde eşliğinde safra yollarının skopik görüntüsü	5
Şekil 3. ERCP sonrası amilaz seviyeleri.....	37

TABLULAR

	sayfa
Tablo 1. PEP insidansını etkileyen muhtemel faktörler	13
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	32
Tablo 3. Hastaların ERCP endikasyonları	33
Tablo 4. Hastaların ERCP Öncesi Laboratuvar Değerleri	34
Tablo 5. ERCP işlemi ile ilişkili parametreler.....	35
Tablo 6. ERCP esnasında konulan tanılar	35
Tablo 7. ERCP sonrası klinik ve laboratuvar parametreler	37
Tablo 8. PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar işlem öncesi klinik, demografik ve laboratuvar değerleri	39
Tablo 9. Hastaların ERCP endikasyonları ile PEP ilişkisi	40
Tablo 10. PEP gelişen ve gelişmeyen hastaların işlem özelliklerinin karşılaştırılması...	41
Tablo 11. ERCP esnasında konulan tanılar ile PEP ilişkisi.....	41

1. GİRİŞ

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Koledok kanalının anatomisi ve cerrahi olarak ulaşılması zor bir bölgede olması, cerrahi işlem sonrası morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması sebebiyle bu anatomik bölgenin hastalıklarında ERCP ön plana çıkmaktadır.

Diagnostik ve terapötik amaçlı yapılabirse de, son yıllarda gelişen radyolojik tetkikler sonrası terapötik kullanımı ön plandadır. Bununla beraber yapılması zor, deneyim gerektiren, morbidite ve mortalite riski de olabilen önemli bir işlemdir. İnvaziv bir işlem olması sebebiyle uygulama esnasında veya sonrasında pankreas enzim yüksekliği, pankreatit, kanama, enfeksiyon, perforasyon, kontrast alerjisi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonların gelişmesinde hem hastaya bağlı faktörler, hem de işlem ve operatöre bağlı faktörler rol oynamaktadır.

Post-ERCP pankreatit (PEP), genellikle işlem sonrası hiperamilazemiye eşlik eden pankreatik tipte karın ağrısı olarak tanımlanır. Birçok prospektif seride PEP oranı % 2-9 arasında bildirilmektedir. Bu oran genellikle diagnostik ERCP'de % 3, terapötik ERCP'de % 5 civarındadır. PEP profilaksisinde henüz standart bir ilaç veya uygulama mevcut değildir. Bir takım endoskopik tekniklerin uygulanması ile PEP gelişim riski azaltılabirse de, farmakolojik profilaksinin rolü net değildir. Bu amaçla diklofenak, indometazin, somatostatin, oktreotid, glukagon, gabaexate mesilate, heparin, nifedipin, streoidler, lidokain gibi ajanlarla çalışmalar yapılmıştır. Bir non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan diklofenak ile yapılan çalışmalar çoğunlukla olumludur ve son Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneğinin (ESGE) kılavuzunda PEP profilaksisinde önerilmiştir.

Bu çalışmada; diklofenak sodyumun rektal ve intramüsküler (IM) formunun, PEP profilaksisinde etkinliğinin karşılaştırılması ve PEP gelişimini etkileyebilecek diğer faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

2.1.1. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografinin Tanımı ve Tarihçesi

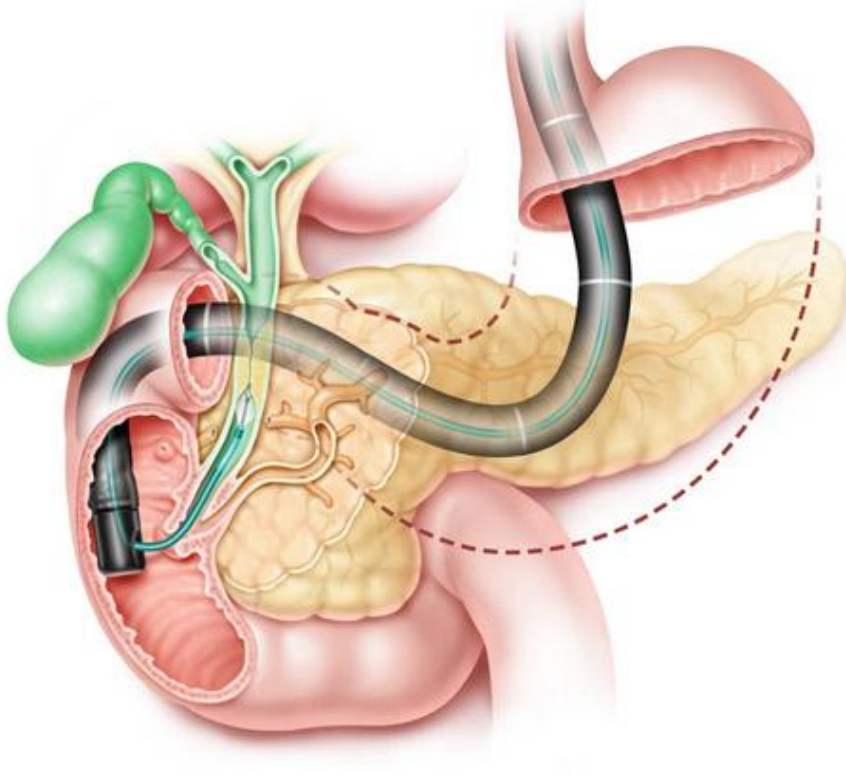
Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP), pankreas ve safra yolları hastalıklarının teşhis ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve son yıllarda kullanımı artan endoskopik bir işlemdir. Bu işlemde, duodenoskop ve X-ray cihazları kullanılarak pankreas kanalı ve safra yolları görünür hale getirilir. İlk kez 1969 yılında Mc Cune ve arkadaşları tarafından ampulla vateri kanülide edilmiştir. 1970 yılında Oi, kanülasyon sonrası opak kullanmıştır. Ülkemizde ilk ERCP uygulaması Dr. Atilla Ertan tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1970 yılının sonlarında başlatılmıştır. 1981 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde Dr. A. Kadir Dökmeci tarafından ilk endoskopik sfinkterotomi gerçekleştirilmiştir (1).

Oblik görüşlü üst gastrointestinal sistem endoskopu ile duodenumun ikinci kısmındaki ampulla vaterinin kanüle edilip, bu kanülden opak madde verilerek biliyer sistemin ve/veya pankreatik kanalın skopi altında görüntülenmesi ve istenilen safhalarda filmlerin çekilerek teşhis konulması, taş ya da çeşitli sebeplerle darlık olması durumlarında aynı seansta endoskop içerisinden geçebilen basket ya da balon kataterler kullanılarak taşın alınması ve/veya darlığın açılması, gerekli durumlarda da stent konulması işlemine ERCP denilir (2).

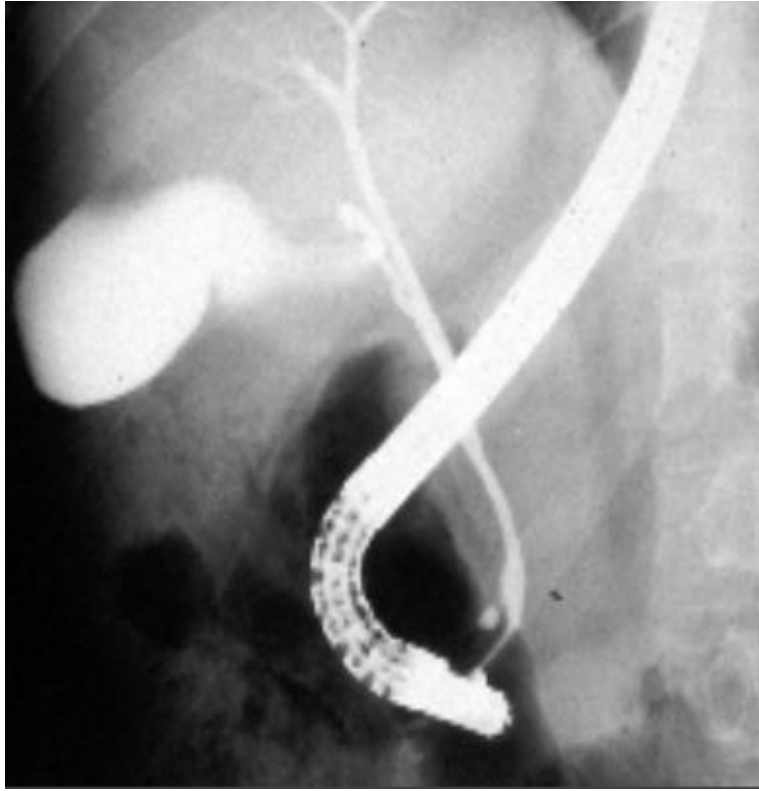
2.1.2. ERCP Tekniği

Hasta X-ray masasına yatırılır. İlgili radyolojik aygıtlar ve floroskopi cihazı odada bulunur. Premedikasyonu takiben hasta sol yanına yatırılır. Küçük monitörizasyon aygıtları hastanın göğsüne ve parmağına yerleştirilir. Amaç ERCP işlemi sırasında hastanın nabız,

tansiyon ve kan oksijen düzeylerinin hemşire tarafından takibini sağlamaktır. Farenksten duodenoskop ile geçilir. Sonra özofagus, mide ve duodenumda ilerlenir. Özofagus, mide, duodenum hızla incelenir ve duodenum ikinci segmente ulaşılır. Ampulla vateri duodenum ikinci segmentinde ve sıklıkla medial duvarda yerleşmiştir. Periapüller bölge dikkatlice incelenir. Bu aşamada endoskopun baston şeklini alması amacıyla yukarı-sağa (up-right) manevra yapılarak endoskop geri çekilir. Bu şekilde sağlanan özel pozisyonda papilla ERCP için en ideal pozisyona getirilmiş olur. Endoskopun içinden bir kataterle girilir ve kataterin endoskopun ucundan çıkması için katater itilir. Endoskopun ucundan çıkan katater ile ampulla orifisine girilir. Ampullaya girdikten sonra, katater kanal içerisinde bir kaç milimetre ilerletilir ve küçük volümde kontrast verilerek, kanal floroskopi altında görünür hale getirilebilir; buna 'test atışı' denir. Bundan sonra pankreatik kanal ve/veya safra kanalı selektif olarak kanüle edilir ve kontrast verilerek görünür hale getirilir. Bazı merkezlerde ise özellikle selektif koledok kanülasyonu yapılacak vakalarda, pankreatik kanala opak madde gitmemesi için, kanülasyondan sonra opak madde verilir. ERCP katateri içerisinde bir tel geçirilerek, telin gidiş yönüne göre koledok ve pankreas kanalı kanüle edilebilir. Floroskopi, kataterin uygun yerleşip yerleşmediğini anlamak için kullanılır. Bu sırada grafler alınarak kayıt yapılabilir (3-4)



Şekil 1. ERCP işleminin şekil üzerinde gösterilmesi
(<http://cdn.medgadget.com/img/876578spy1.jpg> adresinden alınmıştır)



Şekil 2. Opak madde eşliğinde safra yollarının skopik görüntüsü
(http://www.joplink.net/prev/200111/01_fig4.gif adresinden alınmıştır)

2.1.3. Diagnostik ERCP

Kanülasyondan sonra opak madde biliyer sisteme ve pankreatik kanala enjekte edilir. Floroskopi altında her iki sistem görünür hale gelir. Bu şekilde birçok biliyer ve pankreatik hastalık tanısı konulabilir. Bu işlem esnasında papilla ve duktal darlıklardan biyopsi veya fırça sitolojisi alınabilir.

2.1.4. Terapötik ERCP

Tanısal ERCP'ye ek olarak biliyer taş çıkarılması, darlık dilatasyonu, malign darlıklarda plastik veya metal stent konulmasına ve bu darlıklara lazer ve radyofrekans uygulaması, papillotomi gibi işlemler yapılabilir.

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile tanısal ERCP'nin yüksek korelasyonu, tanısal amaçlı ERCP kullanımını azaltmıştır. Bu görüntülemelerde bir patoloji görülürse, terapötik amaçlı ERCP tercih edilmektedir (5).

2.1.5. ERCP'yi Kimler Yapabilir ?

ERCP, el becerisi ve tecrübe birikimi gerektiren karmaşık bir işlemdir. Her gastroenteroloğun yapması uygun değildir. Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE), üç yıllık gastroenteroloji asistanlığına ek olarak, akademik bir yerde sadece ERCP konusunda bir yıl uygulamalı eğitim aldıktan sonra ERCP yapılmasını tavsiye etmektedir. ASGE'ye göre bir gastroenteroloğun ERCP yapabilmesi için bu eğitim süreci içerisinde en az 75 tanısal, 25 terapötik ERCP yapmış olması gerekmektedir. Bu eğitimde sadece endoskopi simülatörleri kullanmanın da yeterli olmadığı konusunda fikir birliği mevcuttur (3, 6).

2.1.6. ERCP Endikasyonları

ERCP endikasyonları şunlardır:

a- Diagnositik Endikasyonlar:

- Sebebi açıklanamayan sarılık ve kolestaz
- Post-kolesistektomi yakınmaları
- Travma, karaciğer rezeksiyonu veya laparoskopik kolesistektomi sonrası gelişen safra kaçaklarında, kaçağın yerini belirlemede ve gerekirse stent takılmasında
- Akut kolanjit
- Safra yollarının radyolojik incelemelerle tespit edilen anormallikleri
- Oddi sfinkter manometrisi
- Pankreas orijinli olduğu düşünülen kronik üst kadrın ağrısı
- Açıklanamayan kilo kaybı, steatore
- Açıklanamayan tekrarlayan pankreatit atakları
- Pankreasın radyolojik incelemelerde tespit edilen anormalliklerinin incelenmesi
- Safra kanalları ya da pankreas kanalından fırçalama örneği, safra veya pankreatik sıvı örneği elde edilmesi
- İnflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklarda sklerozan kolanjit taraması

b- Terapötik Endikasyonlar:

- Endoskopik Sfinkterotomi

- Ampulladan biyopsi alınması gereken durumlar
- Pankreatik ya da biliyer darlıklarda veya kanallara basılarda; drenajın sağlanmasına yönelik stent yerleştirilmesi
- Safra yolu taşlarının balon ya da basket ile temizlenmesi, mekanik litotripsi
- Karaciğer ve safra kesesi ameliyatlarından sonra safra kaçağı
- Pankreato-biliyer striktürlere balon dilatasyonu
- Nazobiliyer drenaj kateteri yerleştirilmesi (Akut kolanjit varlığında veya önlenmesinde veya koledok taşıını çözündürmek için kimyasal madde infüzyonu amacıyla) (3, 7-9)

2.1.7. ERCP Kontrendikasyonları

2.1.7.1. Mutlak Kontrendikasyonlar

- Farenks veya özofagus obstrüksiyonları
- Aktif koagülopati
- Kontrast maddeye karşı anaflaktik reaksiyon

2.1.7.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Özofagus ve/veya gastrik varisli portal hipertansiyon
- Akut pankreatit (taşa bağlı pankreatit hariç)
- Yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü
- Ciddi kardiyo-pulmoner hastalık (10)

2.1.8. ERCP Komplikasyonları

Diğer endoskopik işlemlerden farklı olarak, ERCP işleminin önemli oranda komplikasyon riski vardır ve en sık komplikasyon görülen endoskopik işlemdir. İşleme bağlı mortalite % 0,1'dir. ERCP'ye bağlı komplikasyonlar temelde hastaya, ERCP işlemine ve gastroenteroloğun tecrübesine bağlıdır. Rutin olarak problemsiz şekilde derin koledok kanülasyonu yapabilmesi için, endoskopistin yeterli sayıda ERCP yapmış olması gerektiği kabul edilmektedir. ERCP ile ilişkili komplikasyonlar sedasyon, endoskopi işlemi ve ERCP işlemine bağlı olanlar olarak sınıflanabilir (11-12).

Yeterli bir sedasyon, başarılı bir ERCP için anahtar rol oynar. Hekim sedatif ajanların etkilerini ve yan etkilerini iyi bilmelidir. Dozun düşük tutulması güvenli olsa da, düşük doz sedasyon ile yapılan ERCP'de sfinkterotomi veya taş çıkarma işleminin başarısızlığı artar. Buna karşın, aşırı sedasyon hipoventilasyon, hipoksi ve hiperkapni riskini artırır. Derin sedasyonda, hasta ve endoskopist arasındaki iletişim kesilebilir ve işlemde başarısızlık ihtimali artar (13).

Endoskopinin kendisine bağlı komplikasyonlar nadiren gelişir. Özofagus striktürü, tümör veya hiatus hernisi gibi yapısal anormallik olmaksızın üst gastrointestinal kanalın perforasyonu çoğunlukla görülmez. Genellikle eşlik eden bir anormalliğe bağlı olarak duodenum perforasyonu olabilir. Duodenal divertiküller kanülasyonu zorlaştırır da genellikle bir problem oluşturmaz. Endoskopiye bağlı riskler daha çok duodenoskop, biyopsi forsepsleri, kataterler, sfinkterotomi ve basket gibi delinmeye yol açabilecek cihazların kullanımındaki hatalarla ilişkilidir (14-17).

ERCP komplikasyonlarını şöyle sıralayabiliriz:

- Pankreatit (% 2-9)

- Papillotomiye bağlı kanama (% 1-2)
- Kolanjit (% 1-3; safra kesesine opak madde basınçlı verildiği zaman, opak madde drene olamazsa meydana gelebilir)
- Kolesistit (% 0.5; tıkalı safra yollarına opak madde basınçlı verildiği zaman; opak madde drene olamazsa meydana gelebilir)
- Sepsis (endoskop ve aksesuarlarının iyi temizlenmediği durumlarda meydana gelebilir)(14)

2.2. Post-ERCP Pankreatit

2.2.1. Post-ERCP Pankreatitin Tanımı

Diagnostik veya terapötik ERCP işleminden sonra; hastada devam eden inatçı pankreatik tipte karın ağrısının olması, serumda pankreatik enzimlerin yükselmesi ve 24 saatten fazla hospitalizasyon gereksinimi PEP olarak tanımlanabilir (17).

ERCP işleminden sonra hastaların % 70'inde 2-4 saat içinde epigastrik ağrı ve serum amilaz yüksekliği olmaktadır. Fakat bu bulgular pankreatit olmayan vakalarda ilk 12 saat içinde normale dönmektedir. Bu iki parametrenin uzaması PEP lehine yorumlanmaktadır. Epigastrik bölgede lokalize olan bu ağrıya pankreatik ağrı da denilmektedir (18).

Bazı merkezlere göre 24 saatin üzerinde devam eden ağrı ile birlikte kandaki amilaz seviyesinin normal değerin üst sınırından 3 kat yüksek olması ve bunun 24 saat sonra da devam etmesi pankreatit olarak tanımlanmıştır (18).

Mevcut bilgilerimize göre PEP, ERCP'yi takiben oluşan akut pankreatit olarak tanımlanabilir. Cotton ve arkadaşları tarafından, PEP önem derecesine göre sınıflandırılmıştır (17). Buna göre;

- Hafif dereceli PEP:

Klinikle beraber, işlemden 24 saat sonra amilaz seviyesinin normalin en az 3 katından fazla olması ve bu durumun 2-3 gün devam etmesidir.

- Orta dereceli PEP:

Dört-on gün hospitalizasyon gereksinimidir.

- Ağır dereceli PEP:

On günden fazla hospitalizasyon gereksinimi, hemorajik pankreatit, nekroz ve psödokist gelişimi veya perkütan drenaj gerektiren durumlardır.

2.2.2. PEP İnsidansı

PEP, en sık ERCP komplikasyonu olup, insidansı % 1.3-24.4 arasında değişmektedir. Yüksek riskli vakalarda ise bu oranın % 30-40 arasında görüldüğü bildirilmektedir. PEP ciddiyetini ve insidansını azaltmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. ERCP işlemi öncesi PEP için risk faktörleri belirlenmeli, yüksek riskli hastalarda mutlak endikasyon varsa endoskopik ve farmakolojik profilaksi sonrası ERCP yapılması sağlanmalıdır. ERCP işlemine en az ihtiyacı olan hastalarda komplikasyon oranı en yüksektir (19-20).

İnsidansın değişik yayınlarda farklı verilmesinin sebepleri arasında PEP tanımı, işlemin tanısal ve terapötik olması, işlem yapılan merkezin tecrübesi ve hasta profili sayılabilir. Terapötik ERCP sonrası pankreatit insidansı daha yüksektir. Diagnostik ERCP sonrası pankreatit insidansı % 0.4-1.5 iken, terapötik ERCP sonrası pankreatit gelişme insidansı

% 1.6-5.4 olarak rapor edilmiştir. Tüm işlemler göz önüne alındığında genel olarak PEP insidansı ortalama % 2-9'dur (21-22).

ERCP'yi yapan endoskopistin tecrübesi de sonucu etkileyen önemli parametrelerden biridir. Fakat çalışmalarda, merkezde yapılan işlem sayısı ile PEP açısından ilişki gösterilememiştir. Merkezin tecrübesi daha çok işlem başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden PEP'i hekimin tecrübesine göre karşılaştırmak ve bir sonuç çıkarmak çok zordur (20-21, 23).

Ayrıca yüksek riskli hastalarda ERCP esnasında pankreas kanalına stent yerleştirmenin de PEP riskini azalttığı bildirilmektedir. Böylece stent konulup konulmaması da pankreatit insidansını etkileyen bir diğer konudur (24-25). PEP insidansını etkileyen faktörler aşağıda belirtilmiştir (tablo-1) (21, 26-27).

Tablo-1: PEP insidansını etkileyen muhtemel faktörler

Hastaya bağlı faktörler	İşleme ve hekime bağlı faktörler
<ul style="list-style-type: none">▪ PEP geçirme hikayesi▪ Pankreas divisum▪ Oddi sfinkter disfonksiyonu (SOD)▪ Rekürren idiyomatik pankreatit▪ Kolesistektomi öyküsü▪ Tekrarlayan karın ağrıları▪ 60 yaş altı▪ Kadın cinsiyet▪ Periampüller divertikül▪ Ana safra kanalı taşı▪ Obstrüktif sarılık▪ Distal safra kanalı çapının < 5 mm olması▪ Normal serum bilirubin seviyeleri	<ul style="list-style-type: none">▪ Minör papilla sfinkterotomisi▪ Pankreatik sfinkterotomi (majör + minör)▪ Güç kanülasyon▪ Oddi sfinkter manometresi▪ Minör papilla kanülasyonu▪ Terapötik ERCP işlemi▪ Pankreas kanalına opak madde enjeksiyonu sayısı ve enjeksiyon basıncı▪ Hekimin ERCP tecrübesi▪ Biliyer sfinktere balon dilatasyon yapılması▪ Ön kesi yapılması▪ Kullanılan kontrastın cinsi ve volümü▪ Bakteriyel kontaminasyon▪ Sfinkterotomi sırasında oluşan travma ve termal hasar▪ Taşların yeterli temizlenememesi

2.2.3 Yüksek Riskli Hastalar

Birçok çalışma, PEP' de hasta ve prosedürle ilişkili risk faktörlerini değerlendirmiştir. Geniş çalışma serilerinin en önemli sonuçlarından birisi, hasta özelliklerinin yapılan

endoskopik teknikler ve manevralar kadar önemli olduğudur. ERCP işlemi uygulanan kadın hastalarda, erkek hastalara göre riskin 2,51 kat arttığı bildirilmiştir (28). Oddi sfinkter disfonksiyonu (SOD) şüphesinin, PEP gelişiminde riski arttırdığı görülmüştür. ERCP yapılmış 2347 hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada, SOD şüphesi olan 272 hastaya yapılan ERCP'nin 52'sinde (% 19) pankreatit gelişmiştir. Diğer endikasyonlara bağlı ERCP yapılan 2075 hastanın ise 75'inde (% 3,6) pankreatit gelişmiştir. Ayrıca ciddi pankreatit oranı, SOD şüphesi olan hastalarda yüksek bulunmuştur (29). Daha önce geçirilmiş PEP hikayesinin varlığı, pankreatit komplikasyonunun tekrarlamasında önemli bir risk artışı oluşturmaktadır. Prospektif iki büyük çalışmada, daha önce PEP geçirme hikayesinin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca, rekürren pankreatit hikayesi olan hastalarda PEP insidansı % 16-23 arasında değişiklik göstermiştir (30-31).

2.2.4 Yüksek Riskli Endoskopik Teknikler

PEP riskini artırdığı bilinen hastayla ilişkili faktörlere ek olarak, geniş prospektif çalışmalarda gösterilmiş birçok işlemle ilişkili risk faktörü vardır. Pankreatit riskinde işleme bağlı faktörlerden en çok üzerinde durulana, kontrastın pankreatik duktusa enjeksiyonudur. Pankreas duktusuna yapılan enjeksiyon sayısı arttıkça bu risk artmaktadır. Geniş çok merkezli prospektif bir çalışmada iki ya da daha fazla pankreatik duktus enjeksiyonu yapılan hastaların % 16,8'inde pankreatit gelişmiştir (20). Kanülasyonda zorluk olması (bu durum papillada travma oluşturur) işlem komplikasyonları açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Bu risk başarısız her kanülasyon işlemiyle artmaktadır. Tek merkezli, 1223 hastalık prospektif bir çalışmada, 5'den daha az kanülasyon işlemi yapılan hastaların % 9'unda, 20'den daha fazla kanülasyon işlemi yapılan hastaların % 14,9'unda pankreatit gelişmiştir (28, 31). Zor vakalarda biliyer kanülasyonu kolaylaştırmak için pankreatik kanala kılavuz tel yerleştirilmesi

ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Ancak bu teknik kullanılmış ise pankreatik kanala geçici stent yerleştirilmesi önerilmektedir (25).

Ön kesi sfinkterotomi işleminin PEP riskini artırdığı çok sayıda prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (13, 32). Ayrıca, SOD şüphesi olanlarda ön kesi sfinkterotomi uygulandığında PEP oranı % 35,3 iken, diğer endikasyonlar için ön kesi sfinkterotomi uygulandığında % 11,3 olmuştur. SOD şüphesi olanlarda ön kesi sfinkterotomi uygulaması % 25 oranında ciddi pankreatit seyrine neden olmuştur. Başka endikasyonlarda ön kesi sfinkterotomi yapıldığında bu hastaların sadece % 2'sinde ciddi seyir görülmüştür. Ön kesi sfinkterotomi işlemiyle ilgili yüksek oranların iki ana faktöre bağlı olduğu gösterilmiştir. Ön kesi tekniğinin, ödem ve pankreatik tıkanmaya yol açarak pankreatik sfinkter hasarına daha yüksek oranda neden olmuş olabileceği düşünülmektedir. İkinci faktör ise bu manevranın kanülasyon işleminin uzun sürmesinden sonra yapılıyor olmasıdır.

Sağlam biliyer sfinktere balon dilatasyon uygulaması sfinkterotomi uygulanmadan safra taşı çıkarılmasını sağlar. Çok merkezli geniş bir çalışmada, sağlam biliyer sfinktere uygulanan balon dilatasyon işleminin PEP için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, biliyer sfinktere balon dilatasyon uygulanan 31 hastanın 5'inde (% 16.1), balon dilatasyon uygulanmayan 1932 hastanın 126'sında (% 6.5) pankreatit geliştiği görülmüştür (28).

PEP açısından pankreatik sfinkterotominin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, pankreatik sfinkterotomi uygulanan hastaların % 29,8'inde, uygulanmayan hastaların % 5,3'ünde pankreatit geliştiği görülmüştür (28).

Hastaya işlem esnasında verilen pozisyon ile PEP arasında ilişki bulunmamıştır. İşlem esnasında hastaya hava yerine karbondioksit verilmesi PEP insidansını azaltmamıştır ancak işlem sonrası karın ağrısı insidansını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (25).

2.2.5. PEP Patofizyolojisi

ERCP, kullanımının artmasına rağmen halen komplikasyon oranının en yüksek olduğu endoskopik işlemdir (25).

PEP mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak etyolojinin birçok sebebi olduğu (mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, bakteriyolojik ve termal) düşünülmektedir. Tetikleyen mekanizmanın ise hücre hasarında asiner hücrelerdeki proteolitik enzimlerin, prematür intraselüler aktivasyonu olduğu düşünülmektedir (33).

Spesifik risk faktörleri PEP'i başlatabilmektedir. Bu faktörlerin bir kısmı hastaya bir kısmı da işleme ve hekime bağlıdır. Bununla beraber raporlanan risk faktörleri yayından yayına çok değişmektedir. Bu farklılıklar hasta gruplarının çok değişik olmasından, ERCP tecrübesinin farklı olmasından, değişik kanülasyon tekniklerinden ve post-ERCP pankreatitin farklı tanımlanmasından kaynaklanmaktadır (20-21).

Akut pankreatitin başlangıcında asiner hücrelerdeki sindirim enzimlerinin aktifleştiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Başlangıçta sindirim enzimleri ve lizozomal hidrolaz enzimleri geniş sitoplazma vakuollerinde birlikte toplanmaktadırlar. Bu aşamada tripsinojenin aktive olması anahtar rol oynar. Tripsinojen; tripsin, tripsinojen-2, tripsinojen aktive edici faktör, tripsin-2 ve alfa-1 antitripsin kompleksine dönüştüğünde kana salınır. Bunlar proteolitik aktivasyon belirteçleridir. Pankreatik reaksiyon başladığında bu belirteçler kanda ve idrarda ölçülebilir. Ayrıca bu süreçte, değişik inflamatuvar belirteçler pankreatitin ciddiyetini tahmin etmede, pankreatitin takibinde kullanılabilirler. Bazı ilaçlar bu proteolitik aktivasyonu azaltarak ya da durdurarak pankreasın inflamatuvar cevabını azaltmaktadırlar (11, 33-35).

ERCP işleminde kanülasyon esnasında yapılan travma, papil ödeminin veya oddi sfinkter spazmının en yaygın sebebidir. Bu durumda pankreas sıvısı ve safra; pankreas içine akmakta

ve pankreatik inflamasyon başlamaktadır. PEP gelişmesinde en önemli ve en yaygın görülen sebep olarak kabul edilmektedir. Sfinkterotomi yapılan hastalardaki pankreatit ile diagnostik ERCP sonrası görülen pankreatit karşılaştırıldığında, sfinkterotomi sonrası görülen pankreatitin daha ciddi olduğu görülmektedir (36).

Pankreatografi için kontrast madde kullanımı da pankreatiti indükleyen diğer bir mekanizmadır. Kontrast maddenin ozmolaritesi ve iyonik natürü PEP gelişmesinden sorumlu olabilir. Çünkü; pankreatik sıvıdaki tripsinojen, kontrast madde ile tripsine döner. Daha önceden çeşitli kontrast maddelerle yapılmış çalışmalarda sadece düşük ozmolaritesi olan kontrast maddelerin daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Yüksek basınçta verilen opak madde enjeksiyonu da PEP riskini artırmaktadır (12).

PEP gelişmesinde etkili olduğu düşünülen diğer bir sebep ERCP esnasında yapılan manevralarla barsak içeriğindeki bakteriler ile kontamine olmasıyla enzimatik aktivasyonunun başlamasıdır. Bu şekilde PEP gelişen hastalarda antibiyotik ve enzim inhibitörlerinin kombine kullanımı tedavide fayda sağlayabilir (15).

2.2.6. PEP Öngörülebilir mi ?

İşlemden sonra başlayan ve 24 saat içinde kaybolmayan ağrı, pankreatit ağrısı olarak değerlendirilir. Ayrıca laboratuvar olarak PEP'e işaret eden parametreler mevcuttur. Bunlar:

1. Pankreatik hasar belirteçleri
2. Proteolitik aktivasyon belirteçleri
3. Sistemik inflamasyon belirteçleri

ERCP işleminden sonra serum pankreatik enzimleri hastaların % 70'inde artabilir. Pankreatit oluşmamışsa serum amilaz seviyesi 90. dakika ile 4. saat arasında pik yapar ve 24

saat içinde normale döner. PEP gelişen hastalarda, pankreatit gelişme derecesi ile orantılı olarak yüksek kalır. Bununla beraber serum amilaz seviyesinin yükselmesi pankreatik tipte ağrı mevcudiyetinde anlamlıdır ve ancak o zaman PEP tanısı konulabilir (11).

ERCP'den 4 saat sonra bakılan serum amilaz seviyesinin, normalin üst sınırınının 1.5 katından daha az yükselmesi durumunda PEP beklenmezken, bu hastalar aynı gün taburcu edilebilir (25). Bu değer aynı süre içinde 3 katı kadar yükseliyorsa çok yüksek ihtimalle hastada işleme bağlı pankreatit gelişmektedir (11).

İdrar amilazı da PEP açısından kullanılabilir. Bu test, pankreatit tanısı için % 79 sensitiviteye, % 80 spesifiteye sahiptir (11).

Serumda tripsinojen-2 seviyelerinin yükselmesi de pankreatit gelişini gösteren testlerden birisidir. PEP gelişmekte olan hastalarda ERCP'den sonra 1. saatte serumda tripsinojen-2 seviyeleri yükselmeye başlar ve 6. saatte pik yapar. Bu yükselme pankreatitin derecesi ile orantılıdır. 1. saatte tripsinojen-2'nin üç kat artması % 74 sensitivite ve % 87 spesifite oranları ile tanı koydurabilir. Tripsinojen-2'nin idrarda yükselmesi de pankreatit gelişmekte olduğunu gösterir. Prosedürden 6 saat sonra idrar tripsinojen-2 testi % 81 sensitivite ve % 90 spesifite oranları ile tanı koydurabilir. ERCP'den 6 saat sonra yapılan idrar testinin negatif olması pankreatit gelişmediği anlamına gelir. Tripsin-2 ve alfa-1 antitripsin kompleksi, ERCP'den 24 saat sonra dahi anlamlı bir yükselme göstermez (11).

Tripsinojen, aktif formu olan tripsine dönüştüğü zaman, pankreasta tripsinojen aktive edici peptid (TAP) oluşmaya başlar. Akut pankreatit geliştiğinde idrar ve kanda TAP seviyeleri artmaya başlar. Ayrıca bir çalışmada, 4 saat sonra bakılan idrar TAP seviyesini ölçmenin PEP gelişimini göstermede değerli olmadığı bildirilmiştir (11).

Unutulmaması gereken diğer bir konu ise, bu parametrelerin pankreas ve safra kanalı malignitelerinde, psödokist ve kolanjit tablolarında da arttığıdır.

C-reaktif protein (CRP), hepatositlerde sentez edilen bir akut faz reaktanıdır. Akut pankreatitli hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Fakat serum seviyeleri ERCP'den 48 saat sonra yükselir. CRP sadece hastalığın ciddiyetini gösterir ve geç bir belirteç olarak kullanılabilir.

Serum interlökin (IL-6, IL-10) seviyeleri de pankreatik hasar ve inflamasyonun derecesini gösterir ama bunlarla ilgili yapılan çalışma az olduğu için henüz araştırma amaçlı kullanılabilir.

Sonuç olarak, PEP gelişeceğinden şüphelenilen vakalarda 4-6 saat sonra yapılan bu laboratuvar testleri, klinik ile beraber değerlendirilerek hastada gelecek saatlerdeki pankreatit oluşumu hakkında bilgi verebilir (11).

2.2.7. PEP Profilaksisi

Bugüne kadar birçok medikal ajan PEP profilaksisi için kullanılmıştır. Bu ajanların kullanımı ile ilgili sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

2.2.7.1. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH), heparin gibi glikozaminoglikan yapısında bileşiklerdir. Heparin anti-trombin III'ü, LMWH Faktör Xa'yı inhibe ederek etki gösterirler. LMWH grubu ilaçların, en az heparin kadar antitrombotik aktivitelerinin olduğu; hemoraji risklerinin ise daha az olduğu bildirilmektedir. Bu yüzden tromboemboli riski olan hastalarda profilaktik ya da tedavi amaçlı kullanılmaktadır (37).

Heparinin antiinflamatuvar etkisinin de olduğu bilinmektedir (38-39). Heparin bu etkiyi; IL-1 ve TNF'nin proinflamatuvar etkilerini inhibe ederek yapar. Heparinin bu etkisi antikoagölan özelliğinden bağımsızdır. Terapötik antikoagölasyon için önerilen dozların çok

daha azında bile, bu özellik görülür. IL-1 β , bakteriyel lipopolisakkarit veya TNF-alfa kullanılarak, in vitro yapılan bir inflamasyon stimülasyon çalışmasında, lökosit-endotel ilişkisini, antikoagülan aktivite henüz görülmeden inhibe ettiği gösterilmiştir (40).

Bir LWMH olan Certoparin ile yapılan, 548 hastalık randomize kontrollü prospektif çalışma bu grup ilaçlarla yapılan tek çalışmadır. Certoparin grubunda PEP insidansı plasebodan farksız bulunmuştur (41).

Heparin profilaksisi, randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiş, ancak PEP insidansını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada plaseboya göre sfinkterotomi sonrası kanama riski artmamıştır (42).

2.2.7.2. Somatostatin

Somatostatin pankreas sekresyonunun potent inhibitörüdür. Somatostatinin yarı ömrü 1.1-3 dakika arasında değişmektedir. Bu yüzden tedavide etkili olabilmesi için intravenöz devamlı infüzyonu gereklidir. Somatostatinin profilaktik potansiyeli çeşitli etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu etkileri; pankreas ekzokrin salgısının inhibisyonu, oddi sfinkter kontraksiyonunu azaltması ve sitokinlerin modülasyonunu sağlamasıdır. Bu yüzden PEP profilaksisinde en çok çalışılmış ajanlardan birisidir (43).

Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 220 vakalık bir çalışmada somatostatinin PEP profilaksisinde etkinliği araştırılmıştır. Somatostatinin devamlı infüzyonu ERCP'den 30 dakika önce başlayarak işlemden sonra 12 saat devam ettirilmiştir. PEP sıklığı, somatostatin verilen vakalarda verilmeyen kontrol grubuna göre anlamlı miktarda az bulunmuştur (% 3'e karşılık % 10). Buna ilaveten ERCP sonrası karın ağrısı sıklığında ve analjezik ihtiyacında anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre profilaktik somatostatin tedavisi PEP sıklığını azaltmaktadır (44).

Somatostatin kullanımı ile ilgili 12 klinik çalışmanın meta-analizinin yapıldığı başka bir araştırma; 321 somatostatin kullanılan hasta ve 325 kontrol grubu içermektedir. Pankreatit; somatostatin alan grubun % 5.6'sında, kontrol grubunun ise % 13.5'inde gelişmiştir. İşlem sonrası serum amilaz yüksekliği, somatostatin grubunda % 44.9, kontrol grubunda ise % 55 hastada görülmüştür. Somatostatin alan hastaların % 13'ünde abdominal ağrı mevcutken, kontrol grubunun % 31.6'sında abdominal ağrı görülmüştür. Bu çalışma sonucuna göre, somatostatin infüzyonunun üç parametreyi de (pankreatit, hiperamilazemi ve pankreatik ağrı) olumlu yönde etkilediği iddia edilmiştir (45).

Somatostatin kullanımının en önemli dezavantajı ise en az 12 saat devamlı infüzyon gerektirmesidir. Bu durum hastanede kalmayı da gerektirir. Bu, işlemin maliyetini artırdığı gibi somatostatin kullanımını da kısıtlamaktadır (43).

Bir çalışmada somatostatin, ERCP'den 30 dakika önce vermeye başlanmış ve 2 saat infüzyon yapılmıştır. Somatostatinin bu şekilde kullanımının PEP profilaksisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (46).

Sonuç olarak somatostatin ile ilgili veriler çelişkilidir ve rutin olarak kullanılması önerilmez.

2.2.7.3. Gabexate Mesilate

Gabexate mesilate (GM), sentetik, antijenik olmayan bir proteaz inhibitörüdür. 55 dakikalık bir yarı ömrü vardır. Tüm vücuda dağılır ve sonra böbrekten metabolize edilerek atılır. GM; tripsin, kallikrein, plazmin, trombin, fosfolipaz A2 ve C1 esteraz üzerine etkilidir. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda ve insan çalışmalarında GM'nin PEP için profilaktik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. GM'nin diğer bir etkisi de oddi sfinkter inhibisyonudur (47-48).

Altı ayrı çalışmanın meta-analizinin yapıldığı, 311 GM verilen ve 369 kontrol olgusunun bulunduğu bir araştırmada ERCP' den sonra GM verilen hastalar akut pankreatit, hiperamilazemi, pankreatik ağrı açısından değerlendirilmiştir. GM grubunda, hastaların % 1.6'sında, kontrol grubundaki hastaların ise % 6.5'inde akut pankreatit geliştiği görülmüştür. Hiperamilazemi ve pankreatik ağrı da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük oranda olduğu görülmüştür. GM'nin hastalardaki bu üç sonuçta da anlamlı düzelmelere yol açtığı bildirilmiştir (43).

Bir başka 6 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde GM grubunda PEP oranı % 4.5 (68/1509), kontrol grubunda % 6.3 (83/1318) olarak bulunmuştur. Bu meta-analizde grupların dağılımı heterojendir. Gruplar arası PEP insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (25).

GM çok pahalı bir ilaçtır ve ERCP'den sonra 12 saat intravenöz infüzyon şeklinde verilmelidir. Bu durum hastanede bir gün kalmayı gerektirmektedir. GM'nin fiyatı ve bir günlük hospitalizasyon ücreti birleştirildiğinde, yüksek maliyetin profilaktik amaçlı GM kullanımını kısıtladığı ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı GM'nin kısa süreli kullanımında etkinliğinin araştırılması için de bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde ERCP' den 30 dakika önce verilmeye başlanmış ve işlemten sonra sadece 2 saat devam edilmiştir; sonuçta GM etkili bulunmamıştır (43, 49).

2.2.7.4. Antibiyotikler

PEP patogeneğinde enterik bakterilerin rol oynadığı tahmin edilmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında, antibiyotiklerin pankreatit derecesini azalttığı bildirilmiştir.

Bir çalışmada 315 hastaya, ERCP'den 30 dakika önce intravenöz verilen 2 gram seftazidimin PEP insidansını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir.

Antibiyotik profilaksisi alan grupta pankreatit % 2.5 iken, almayan grupta % 9.4 olduğu görülmüştür (15).

Obstrüktif sarılığı ve psödokistleri olan hastalarda ERCP'den önce rutin olarak antibiyotik kullanımının biliyer ve pankreatik sepsisi önlediği gösterilmiştir. Bununla beraber PEP'i önlemede profilaktik antibiyotik kullanımının etkili olup olmadığını göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve rutin olarak önerilmemektedir (25).

2.2.7.5. Nitrogliserin

Nitrogliserin (glyceryl trinitrate), kardiyovasküler hastalıklarda yaygın kullanılan hızlı ve kısa etkili bir organik nitrattır. Nitrogliserin, kuvvetli bir düz kas gevşeticisidir. Sublingual kullanımla bir ya da iki dakikada etkisi başlar ve 30 dakika içinde sonlanır. Nitrogliserin, oddi sfinkterinin tonusunu azaltarak safra akımının rezistansını azaltır. Oddi sfinkteri üzerine nitrogliserinin dilate edici etkisi ana safra yolunun kanülasyonunu kolaylaştırır ve safra yolundaki küçük taşların alınmasında da kolaylık sağlar. Nitrogliserinin oddi sfinkteri üzerindeki etkisi ortalama 15 dakika sürer (50-51).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 186 vakalık bir çalışmada ERCP'den 5 dakika önce hastalara sublingual 2 mg nitrogliserin verilmiş olup PEP insidansının, plasebo grubuna oranla daha az olduğu tespit edilmiştir (%8'e karşı %18). Fakat serum amilaz seviyelerinin her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür. Hastaların % 50'den fazlası nitrogliserinden dolayı hipotansiyona girmiştir. Ayrıca nitrogliserin kullanımının özellikle diagnostik ERCP yapılan grupta profilaktik etkisinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Diagnostik ERCP yapılan gruptaki hastalar PEP için düşük risk taşırlar. Üstelik diagnostik ERCP birçok merkezde invaziv olmayan tekniklere (MRCP gibi) yerini bırakmıştır. Bununla birlikte kullanımının kolay ve ucuz olması, nitrogliserini PEP için çekici bir profilaktik ajan haline

getirmiştir. Fakat yine de rutin kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca yüksek riskli hastalarda da faydalı olup olmadığı gösterilmelidir (43, 52).

2.2.7.6. İnterlökin-10

İnterlökin-10 (IL-10), deneysel örneklerde akut pankreatitin ciddiyetini azaltan majör bir anti-inflamatuvar sitokindir. Tek bir merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 137 hastalık bir çalışmada, PEP'i önlemede IL-10'un etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada rekombinant insan IL-10'u, ERCP'den 30 dakika önce tek doz 4-20 mg/kg intravenöz olarak verilmiştir. IL-10 alan hastalarda, kontrol grubuna göre pankreatit gelişme insidansı anlamlı derecede az bulunmuştur (% 9'a karşı % 24). Üstelik IL-10'un hiçbir yan etkisi olmayıp hastalarca çok iyi tolere edilmiştir (43, 53-54).

IL-10 dozunun daha düşük tutulduğu 200 hastalık plasebo kontrollü başka bir çalışmada, sonuç IL-10 aleyhindedir. Bu gruptaki hastalarda ERCP'den 15 dakika önce tek doz, intravenöz olarak 8 µg/kg dozunda IL-10 kullanılmış ve ne pankreatit gelişme oranında ne de pankreatitin derecesinde plasebo grubuna göre anlamlı azalma olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar IL-10'un 8 µg/kg gibi düşük dozlarda kullanımının PEP riskini ve pankreatit derecesini azaltmadığını göstermiştir (54).

IL-10'un dozla ilgili ve profilaktik ajan olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. IL-10'un tek intravenöz dozla 24 saat etkili olması, devamlı infüzyon ve hospitalizasyon gerektirmemesi, GM ve somatostatine göre daha ucuz olması nedeniyle, eğer PEP profilaksisinde etkinliği kanıtlanırsa diğer medikal ajanlara göre daha avantajlı gibi görünmektedir. Fakat sınırlı sayıdaki çalışmaların sonucu ile IL-10'un klinik çalışmalar dışında, PEP insidansını azaltmak için rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir (43, 53).

2.2.7.7. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar özelliklerinin olması nedeniyle teorik olarak akut pankreatitli hastalarda kullanımı faydalı olabilir. Hayvan çalışmalarında kortikosteroidlerin, tripsin ve fosfolipaz A2 üzerine inhibe edici etkisinin olduğu ve akut pankreatitin derecesini azalttığı bilinmektedir (55).

Randomize, kontrollü 824 hastalık bir çalışmada, ERCP'den önce kortikosteroid verilen hastalarda verilmeyenlere oranla anlamlı derecede daha az pankreatit geliştiği bildirilmiştir. Üstelik bu faydanın terapötik ERCP yapılan grupta daha belirgin olduğu gösterilmiştir (63). Fakat daha geniş serili başka bir çalışmada ise ERCP öncesi hastaya kortikosteroid verilmesinin PEP riskini azaltmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalara ERCP'den önce 100 mg hidrokortizon intravenöz verilmiştir. Pankreatit oranı hidrokortizon grubunda % 5.7 iken, plasebo grubunda % 4.9 olduğu bildirilmiştir (56).

Altı randomize kontrollü çalışmayı içeren 2 meta-analizde kortikosteroid grubunda PEP insidansı % 11.8 (144/1221) iken, kontrol grubunda % 10.6 (130/1227) olarak bulunmuştur (57-58).

2.2.7.8. Nifedipin

Nifedipin, antianginal ve antihipertansif özellikleri olan, dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal antagonistidir. Nifedipin, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltan bir düz kas gevşeticisidir. Kanülasyona bağlı oddi sfinkter spazmı ve buna bağlı geçici pankreas kanalı obstrüksiyonu PEP gelişme mekanizmalarından birisidir. Nifedipin oddi sfinkterinde gevşemeye sebep olarak endoskopik sfinkterotomi ve ERCP'den sonra pankreas hasarını azalttığı iddia edilmiştir (59-60).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü 166 hastalık bir çalışmada ERCP'den 3-6 saat önce başlayarak gün boyunca 8 saatte bir 20 mg nifedipin verilerek, pankreatit insidansının nifedipin ve plasebo grubunda aynı olduğu görülmüştür (% 4). Her iki grupta ağrı ve hiperamilazemi insidansında da anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre, nifedipin oddi sfinkterini gevşetmesine rağmen PEP insidansını klinik olarak azaltmamaktadır (61).

2.2.7.9. Oktreotid

Oktreotid, somatostatinin uzun etkili bir analogudur. Sentetik bir oktapeptittir. Somatostatin gibi bazal ve uyarılmış pankreas sekresyonunu inhibe eder. Somatostatinden farkı; reseptörlerden sadece tip 2 ve tip 5'i uyarmasıdır. Diğer bir farkı, oktreotidin oddi sfinkter basıncını artırmasıdır. Oktreotid subkutan veya intravenöz de uygulanabilir. İntramusküler yapılabilen, yavaş salınım gösteren formları da mevcuttur (62).

Oktreotid ile yapılan 8 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, ilaç grubunda PEP insidansı % 6 iken kontrol grubunda % 8.3 idi. Çalışmaların kendi aralarında dağılımı heterojendi. İşlemden önce veya sonra uygulanması sonucu değiştirmemekteydi. İlacın etkisinin doz bağımlı olduğu ve 0.5 mg'dan düşük dozların yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bu meta-analizde 0.5 mg'dan yüksek doz alanlarda PEP insidansı % 3.7 iken kontrol grubunda % 7.5 olarak tespit edilmiştir (25).

Randomize, kontrollü 116 hastalık bir çalışmada, ERCP'den önce 8 saat ara ile 0.5 mg oktreotid ile verilmiş. İşlem sonrası gruplar arası post-ERCP hiperamilazemi ve karın ağrısı açısından fark yok iken, ilaç grubunda PEP insidansı % 6, kontrol grubunda % 12.1 bulunmuş. Oktreotid grubunda PEP insidansı daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (63). Birçok klinik çalışmada oktreotidin faydası net olarak gösterilemediğinden kullanımını hep tartışma konusu olarak kalmıştır (25).

2.2.7.10. Diğer Medikal Ajanlar

PEP insidansını azaltmak için birçok farmakolojik ajan üzerinde çalışma yapılmıştır (kalsitonin, glukagon, allopürinol, düşük ozmolariteli kontrast ajanlar vs). Bu ajanların çoğu pankreatiti önlemede başarısız bulunmuştur veya çalışmaların sonuçları çelişkilidir (43).

Araştırma aşamasında olan bir diğer ajan da son zamanlarda yaygın kullanım alanına sahip olan botulinum toksinidir. ERCP'den sonra oddi sfinkterindeki spazmın giderilerek, pankreatik kanaldaki akışın rahatlatılması da PEP profilaksisinde hedeflenen diğer bir mekanizmadır. Bu amaçla lokal analjezik, nifedipin ve bir çalışmada da botulinum toksin enjeksiyonu yapılmıştır. Bu çalışmada tekniğin etkili, kolay ve güvenli olduğu bildirilmiştir (64).

Henüz daha çalışma aşamasında olan ve ümit verici diğer bir farmakolojik ajan da loxiglumide (kolesistokinin-A reseptör antagonisti)'dir. Akut pankreatitin tedavisinde ve kronik pankreatitin ağrılı ataklarında faydası olduğu yönünde görüşler mevcuttur (65). Henüz PEP'i önlemede veya derecesini azaltmada yapılmış çalışma yoktur.

2.2.7.11. Diklofenak Sodyum

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, nonsteroidal yapıda bir bileşimdir. Prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler inflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda önemli rol oynarlar. İntramüsküler uygulandığında emilim hemen başlar ve ortalama 20 dakikada plazma doruk seviyesine ulaşır. Rektal uygulandığında ortalama 1 saatte plazma doruk seviyesine ulaşır. Plazma yarı ömrü ortalama 2 saattir. Verilen dozun yaklaşık % 60'ı glukuronid konjugatı şeklinde idrarla, % 40'ı metabolitler şeklinde safra yoluyla feçese atılır (66).

PEP gelişiminde mekanik veya termal hasara bağlı gelişen papil ödemi ve inflamasyonun başlangıcında prostaglandinler anahtar rol oynar. PEP profilaksisinde bu yolun inhibisyonu için değişik ajanlar kullanılmıştır. Diklofenak ve indometazin ile yapılan çalışmalarda işlemden hemen önce veya sonra rektal uygulamalar başarılı bulunmuştur ve etkinliği birbirine benzerdir (25). ERCP ile ilişkili olmayan pankreatitlerde NSAİİ kullanımı hayal kırıklığı ile sonuçlansa da PEP profilaksisinde sonuçlar yüz güldürücüdür (67).

Dört randomize kontrollü çalışmayı içeren, 912 hastalık bir meta-analizde, hastaların yarısına NSAİİ verilmiş, diğer yarısı kontrol grubu olarak kabul edilmiş. İki çalışmada 100 mg rektal diklofenak, diğer 2 çalışmada 100 mg rektal indometazin verilmiş. Çalışmalar arası hasta dağılımı homojenmiş. İki çalışmaya sadece yüksek riskli hastalar dahil edilmiş. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, ilaç grubunda PEP oranı % 4.5, kontrol grubunda % 12 tespit edilmiş. İndometazin ve diklofenak verilen çalışmalarda PEP açısından sonuçlar benzer bulunmuş. Profilaksi alan hastaların hiçbirinde orta ve ağır dereceli PEP gelişmemiş ve ilaca bağlı komplikasyon izlenmemiş (68).

ESGE PEP kılavuzunda, NSAİİ kullanımı ile ilgili olarak işlemden hemen önce veya hemen sonra 100 mg diklofenak veya indometazin önerilmiştir (25).

Sonuç olarak diklofenak ile yapılan PEP profilaksi çalışmaları genel olarak olumludur ve son ESGE PEP kılavuzunda rektal formu önerilmiştir. Ancak intramüsküler (IM) uygulama ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada, diklofenak sodyumun etkinliği gösterilmiş rektal formu ile IM formunu karşılaştırmayı ve PEP'i öngörmede hasta ve işlem ile ilişkili parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvuruldu ve yerel etik kurulu onayı alındı (etik kurul onay no: 2011/192).

Tek merkezli, klinik, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaya; diagnostik ve terapötik amaçlı ERCP endikasyonu konulan 150 hasta, ard arda dahil edildi. Son bir hafta içinde akut pankreatit geçirenler ve NSAİİ veya asetilsalisilik asit kullananlar, kreatinin >2 mg/dl olanlar, endoskopik sfinkteretomi yapılmış hastalar, bilinen diklofenak allerjisi olanlar ve yakın zamanda peptik ülser tanısı konmuş hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar yazılı onamları alındıktan sonra 3 gruba randomize edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara, klinik açıdan gerekiyorsa antibiyoterapi, hidrasyon, ursodeoksikolik asit, proton pompa inhibitörleri ve antihipertansifler, antidiyabetikler gibi rutinde kullanıldığı tedavileri verildi.

Bunların dışında 1. gruptaki 50 hastaya, işlemden 30-90 dakika önce 75 mg diklofenak sodyum (Voltaren ampul 75 mg, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) , IM olarak verildi. Bu grup, IM grup olarak isimlendirildi. İkinci gruptaki 50 hastaya işlemden 30-90 dakika önce 100 mg diklofenak sodyum, suppozituar (Voltaren suppozituar 100 mg, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) rektal yoldan uygulandı. Bu grup, rektal grup olarak isimlendirildi. Üçüncü gruptaki 50 hastaya ise rutin ilaçları dışında herhangi bir tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, alkol ve sigara kullanımı, ilaç allerjisi, vücut kitle indeksi (VKİ), kullandığı ilaçlar, safra kesesi operasyon öyküsü, pankreatit öyküsü, ERCP öyküsü ve ERCP endikasyonu sorgulandı. Mevcut şikayetleri ile beraber fizik muayeneleri değerlendirildi.

Radyolojik tetkikleri kaydedildi. İşlem öncesi hastaların hemogram, sedimentasyon, serum CRP, total bilirübin, direk bilirübin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), albumin, amilaz ve lipaz değerlerine bakıldı.

Hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı. ERCP işlemini yapan kişi ve işlem esnasında kayıt yapan personel tarafından hastanın hangi gruba dahil edildiği bilinmedi. ERCP’de yapılan tüm işlemler (sedasyon cinsi ve miktarı, işlemin toplam süresi, kanülasyon girişim sayısı ve süresi, kullanılan sfinkterotomun cinsi, kullanılan kılavuz tel ve opak madde hakkında bilgiler, kılavuz telin ve opak maddenin pankreasa gitmesi, tedaviye yönelik yapılan işlemler, varsa işlem esnasında gelişen komplikasyonlar) kayıt edildi. ERCP esnasında tespit edilen duodenum 2. kısımda divertikül varlığı ve yeri kaydedildi. Kanülasyon süresi 10 dakikayı geçen ve girişim sayısı 5’den fazla olan kanülasyon, güç kanülasyon olarak kabul edildi.

İşlem sonrası şiddetli pankreatik tipte (epigastrik bölgede, sırtta vuran) karın ağrısı ile beraber normalin üst sınırının en az 3 katı kadar yüksek amilaz değerlerinin olması (375 IU/ml) ve bu değerlerin en az 24 saat sürmesi PEP kriteri olarak kabul edildi. 2-3 gün hospitalizasyon gerektiren pankreatit hafif, 4-10 gün hospitalizasyon gerektiren pankreatit orta şiddetli, 10 günden fazla hospitalizasyon gerektiren pankreatit de şiddetli olarak sınıflandırıldı. Şiddetli pankreatit vakalarında batın BT planlandı. Bu doğrultuda; işlemden 4 ve 24 saat sonra hastaların amilaz ve lipaz değerlerine bakıldı. Ayrıca işlem sonrası hastalar; karın ağrısı, bulantı-kusma ve ateş açısından yakın takibe alındı. Bu komplikasyonlar geliştirse şiddetleri ve süreleri kayıt edildi.

3.2. İşlemlerde Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda ERCP işlemi esnasında videoduodenooskopi için Fujinon marka ED-450XT5 model cihaz, endoskopik elektrokoterizasyon için ERBE ICC 200 Cut/Coag cihazı, radyolojik görüntü için SHIMADZU Opescope Pleno model C kollu röntgen cihazı, sfinkterotomi için Medi-Globe marka Rotacut isimli standart 2 ve 3 cm'lik sfinkterotomlar, balon katater olarak Medwork marka 16 mm çapında 200 cm'lik 2 lümenli katater, basket katater olarak Medwork marka 30 mm çapında 200 cm'lik litotriptörlü katater ve kılavuz tel olarak da Hydra Jaguwire marka kılavuz tel kullanıldı.

3.3. Laboratuvar Testlerinin Çalışılması

Laboratuvar testleri olarak biyokimyasal parametrelerden amilaz, lipaz, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirübin, direk bilirübin ve CRP; Beckman Coulter DXC- 800 marka cihazda fotometrik yöntemle çalışıldı. Hemogram değerleri SIEMENS marka ADVIA 2120 isimli cihazda lazer tekniği ile çalışıldı. Sedimentasyon ise SEDY-40 isimli cihazda Westergren metodu ile çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 (Statistical Package For Social Science, SPSS Inc.,Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılım gösteren grupların analizinde Student's t testi ve ki-kare testi, normal dağılım göstermeyen analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Çoklu gruplar arası farkların incelenmesi için tek yönlü Anova testi kullanılırken, grup içi tekrarlayan ölçümlerin arasındaki farkların tespitinde Wilcoxon testi ve gruplar arası tekrarlayan ölçümlerin farklılık analizinde çok yönlü varyans analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 100'ü kadın, 50'si erkek toplam 150 hasta katıldı. IM grubundaki hastaların 33'ü kadın (% 66), 17'si erkek (% 34); rektal gruptaki hastaların 37'si kadın (% 74), 13'ü erkek (% 26); kontrol grubundaki hastaların 30'u kadın (% 60), 20'si erkek (% 40) idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.334).

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması 60.2 ± 17.6 idi. IM grupta 61.1 ± 16.8 rektal grupta 59 ± 18.6 , kontrol grubunda ise 60.5 ± 17.6 idi. Gruplar arası yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.830) (tablo-1).

4.2. Hastaların ERCP Öncesi Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların alkol ve sigara kullanım öyküsü, safra kesesi operasyon öyküsü sorgulandı. Gruplar arasında bu parametreler karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.944, p=0.360, p=0.939).

Hastaların VKİ ortalaması 26.8 ± 3.1 kg/m² idi. IM grupta 26.2 ± 3 kg/m², rektal grupta 27.6 ± 3.3 kg/m², kontrol grubunda 26.5 ± 2.9 kg/m² idi. Gruplar arası VKİ açısından istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.058) (tablo-1).

Tablo-1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	IM	Rektal	Kontrol	Genel	p
Cinsiyet (E/K)	17/33	13/37	20/30	50/100	0.334
Yaş	61.1 ± 16.8	59 ± 18.6	60.5 ± 17.6	60.2 ± 17.6	0.830
VKİ (kg/m ²)	26.2 ± 3	27.6 ± 3.3	26.5 ± 2.9	26.8 ± 3.1	0.058
Alkol	0	2	1	3	0.944
Sigara	6	7	7	20	0.360
Kolesistektomi öyküsü	10	9	9	28	0.939

Hastalar ERCP endikasyonlarına (biliyer pankreatit, koledokolitiazis, peri-ampüller kanser ve benign darlık) göre değerlendirildi. Gruplar arasında ERCP endikasyonu açısından fark yoktu (p=0.64) (tablo-2).

Tablo-2: Hastaların ERCP endikasyonları

	İM	Rektal	Kontrol	Genel (n=150)
Biliyer pankreatit	2	-	2	2
Koledokolitiazis	40	47	36	123
Peri-ampüller kanser	7	1	10	18
Benign darlık	1	1	-	2
Diğer	-	1	2	5

4.3. Hastaların ERCP Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların işlem öncesi laboratuvar parametreleri olarak; hgb, wbc, trombosit, sedimantasyon, CRP, serum AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, ALP, GGT, amilaz, lipaz, albumin değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo-3).

Tablo-3: ERCP Öncesi Laboratuvar Değerleri

Parametre	İM	Rektal	Kontrol	Genel	p
Hgb (g/dl)	12 ± 1.6	12 ± 2	12.2 ± 1.7	12.1 ± 1.8	0,872
WBC (IU/mm ³)	8.6 ± 4.1	8.2 ± 3.8	8.2 ± 2.9	8.3 ± 3.6	0.835
Trombosit (10 ³ /mm ³)	229 ± 78	240 ± 81	257 ± 80	242 ± 80	0.220
Sedimantasyon(mm/saat)	30 ± 3	28 ± 3	34 ± 4	31 ± 26	0.547
CRP (mg/L)	28 ± 4	24 ± 4	29 ± 4	27 ± 2	0.745
AST (U/L)	93 ± 13	126 ± 21	110 ± 23	110 ± 11	0.5
ALT (U/L)	136 ± 16	183 ± 29	128 ± 23	149 ± 13	0.211
Total bilirubin (mg/dl)	4,1 ± 0.6	4.2 ± 0.8	4.4 ± 0.9	4.2 ± 0.4	0.954
Direk bilirubin (mg/dl)	2.1 ± 0.3	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.5 ± 0.3	0.751
ALP (U/L)	214 ± 27	211 ± 20	221 ± 33	215 ± 15	0.969
GGT (U/L)	334 ± 47	271 ± 35	245 ± 26	284 ± 21	0.225
Amilaz (U/L)	66 ± 5	67 ± 5	83 ± 7	72 ± 3	0.108
Lipaz (U/L)	51 ± 6	49 ± 8	51 ± 8	50 ± 4	0.971
Albumin (g/dl)	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.4	4.4 ± 0.7	3.9 ± 0.2	0.333

4.4 Hastaların ERCP İşlem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastalar ERCP esnasında kullanılan anestetik maddeler (propofol, etomidat, remifentanil, ketiamin) açısından değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.801).

Hastalar ERCP işlemi ile ilişkili olarak; işlem süresi, kanülasyon güçlüğü (kolay-zor), kılavuz telin pankreas kanalına gitmesi, kontrast maddenin pankreas kanalına gitmesi, iğne uçlu papillotom kullanılması, ampulla vateri etrafında divertikül olması ve yeri (peri-divertiküler, intra-divertiküler papil), işlem esnasında balon, basket katater, stent veya litotriptör kullanılması ve ERCP ile konulan tanı açısından değerlendirildi. Kontrast maddenin toplam 11 hastada (7'si İM, 4'ü rektal grup) pankreatik kanala gittiği görüldü (p=0.027). Kontrol grubunda kontrast maddenin pankreatik kanala hiç gitmediği görüldü. Değerlendirilen diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo-4,5)

Tablo-4: ERCP işlemi ile ilişkili parametreler

	IM	Rektal	Kontrol	Genel	p
İşlem süresi (dakika)	24 ± 12	20 ± 11	25 ± 11	23 ± 11	0.073
Zor kanülasyon	8	11	15	34	0.309
Pankreas kanalına kılavuz tel giden hasta sayısı	15	16	21	52	0.402
Pankreas kanalına kontrast madde giden hasta sayısı	7	4	-	11	0.027
İğne uçlu papillotom kullanılan hasta sayısı	8	9	11	28	0.619
Divertikül (peri-divertiküler/intra-divertiküler papil)	3/4	9/4	5/4	17/12	0.440
Balon	33	36	39	108	0.398
Basket	5	6	8	19	0.662
Litotriptör	0	4	4	8	0.118
Stent	11	6	10	27	0.413

Tablo-5: ERCP esnasında konulan tanılar

	IM	Rektal	Kontrol	Toplam (n=150)
Koledokolitiazis	17	17	19	53
Mikrolitiazis	14	21	16	51
Peri-ampüller kanser	7	4	10	21
Benign darlık	1	1	-	2
Normal bulgular	5	1	-	6
Diğer	6	6	5	17

p=0.135

İşlem esnasında 4 hastada (2 IM, 2 rektal grup) diklofenak uygulamasına bağlı kendini sınırlayan peri-ampüller minör kanama gelişti. Takipte kanama devam etmedi.

4.5 Hastaların ERCP İşlemi Sonrası Klinik ve Laboratuvar Olarak Karşılaştırılması

Hastalar işlem sonrası karın ağrısı açısından değerlendirildi. Tüm hastaların 19'unda (% 12.7) pankreatik tipte karın ağrısı gelişti ve 24 saat devam etti. IM grupta 4 (% 8), rektal grupta 5 (% 10), kontrol grubunda ise 10 (% 20) hastada karın ağrısı gelişti. IM ve rektal grupta işlem sonrası karın ağrısı, kontrol grubuna göre daha az gelişti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.154$).

Hastalar işlem sonrası 4. saat amilaz değerleri açısından değerlendirildi. Tüm hastaların 4. saat amilaz ortalaması 295 ± 55 U/L idi. Bu değer IM grubunda 183 ± 61 U/L, rektal grupta 214 ± 38 U/L ve kontrol grubunda 487 ± 148 U/L idi. Gruplar arasında 4. saat amilaz değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi ($p=0.050$).

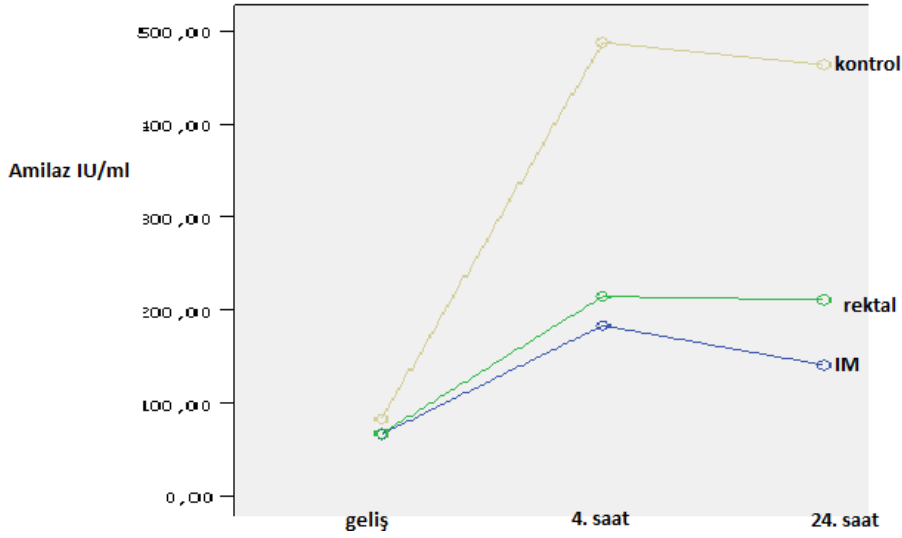
Hastalar işlem sonrası 24. saat amilaz değerleri açısından değerlendirildi. Tüm hastaların 24. saat amilaz ortalaması 271 ± 44 U/L idi. Bu değer IM grubunda 140 ± 20 U/L, rektal grupta 211 ± 77 U/L ve kontrol grubunda 463 ± 100 U/L idi. Gruplar arasında 24. saat amilaz değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.006$). Gruplar arası ikili analiz yapıldığında kontrol ile IM grubunda $p=0.008$, kontrol ile rektal grupta $p=0.053$ idi. Yani farkın sebebi kontrol ile IM grup arasındaki fark idi.

Hastaların 24. saat amilaz değerinin laboratuvar sınırından 3 kat yüksek olması (375 U/L) post-ERCP hiperamilazemi olarak değerlendirildi. Yirmi beş (% 16.6) hastada post-ERCP hiperamilazemi gelişti. Bunların 14'ü (% 28) kontrol, 6'sı (% 12) rektal ve 5'i (% 10) IM grubunda idi. Gruplar arası post-ERCP hiperamilazemi açısından istatistiksel olarak fark vardı ($p=0.03$) (şekil-3).

Tüm hastalar ERCP'den ortalama 1.7 ± 1 gün sonra taburcu edildi. IM grup ortalama 1.5 ± 0.7 gün, rektal grup 1.4 ± 0.6 , kontrol grubu ise 2.2 ± 1.3 gün sonra taburcu edildi. Gruplar arası işlem sonrası yatış gün sayısı açısından istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.001$) (tablo-6).

Tablo-6: ERCP sonrası klinik ve laboratuvar parametreler

	IM	Rektal	Kontrol	Genel	p
Karın ağrısı (n)	4	5	10	19	0.154
Amilaz 4. saat (U/L)	183 ± 38	214 ± 61	487 ± 148	295 ± 55	0.050
Amilaz 24. Saat (U/L)	140 ± 20	211 ± 77	463 ± 100	271 ± 44	0.006
Post-ERCP hiperamilazemi(n)	5	6	14	25	0.03
ERCP sonrası taburcu süresi (gün)	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6	2.2 ± 1.3	1.7 ± 1	<0.001



Şekil-3: ERCP sonrası amilaz seviyeleri

4.6 Hastaların PEP Açısından Karşılaştırılması

İşlem sonrası 24. saatte bakılan amilaz değerinin laboratuvar üst sınırından 3 kat yüksek olması (375 U/L) ve buna karın ağrısının eşlik etmesi PEP olarak kabul edilmişti. Toplam 9 (% 6) hastada PEP gelişti. Bunların 7'si (% 14) kontrol grubunda, 1'i (% 2) IM grubunda ve

1'i (% 2) rektal grupta idi. Gruplar arasında PEP gelişimi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.014$). Bu fark kontrol grubunda PEP oranının yüksek olmasından kaynaklanmakta idi.

PEP gelişen hastaların 4'ü hafif (1'i rektal, 3'ü kontrol grubunda), 5'i orta (1'i IM, 4'ü kontrol grubunda) derecede idi. Gruplar arası PEP şiddeti açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.34$).

4.7 PEP gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar işlem öncesi klinik, demografik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. PEP gelişen 9 hastanın 5'i kadın (% 55.5), gelişmeyen 141 hastanın 95'i kadın idi (% 67.3). Cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.347$). PEP gelişen hastaların yaş ortalaması (58.3 ± 17.2), gelişmeyen hastalara (60.3 ± 17.7) göre daha düşüktü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.738$). PEP gelişen hastaların ortalama VKİ (28.1 ± 3.1), gelişmeyen hastalara (26.8 ± 3.3) göre daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.256$). PEP gelişenler ile gelişmeyenler arasında alkol, sigara ve kolesistektomi öyküsü açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.830$, $p=0.657$, $p=0.226$).

PEP gelişen hastalarda total bilirubin, direk bilirubin ve ALP değeri gelişmeyenlere göre daha düşük, GGT değeri ise daha yüksekti, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.171$, $p=0.208$, $p=0.051$ ve $p=0.246$) (tablo-7).

Tablo-7: PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar işlem öncesi klinik, demografik ve laboratuvar değerleri

	PEP (+) (n=9)	PEP (-) (n=141)	p
Cinsiyet (K/E)	5/4	95/46	0.347
Yaş (yıl)	58.3 ± 17.2	60.3 ± 17.7	0.738
VKİ (kg/m ²)	28.1 ± 3.1	26.8 ± 3.3	0.256
Sigara	1	19	0.657
Alkol	0	3	0.830
Kolesistektomi	3	25	0.226
Total Bilirubin (mg/dl)	1.7 ± 0.6	4.4 ± 0.4	0.171
Direk Bilirubin (mg/dl)	0.9 ± 0.5	2.6 ± 0.3	0.208
ALP (U/L)	94 ± 16.9	223.5 ± 16.5	0.051
GGT (U/L)	390.5 ± 176.1	277.2 ± 20.3	0.246
AST (U/L)	97.7 ± 53.7	110.8 ± 11.7	0.787
ALT (U/L)	120.6 ± 41.7	151.5 ± 14.4	0.596
CRP (mg/L)	33.3 ± 11.8	27.3 ± 2.7	0.603
Sedimantasyon (mm/saat)	32.4 ± 8.9	31 ± 2.2	0.881

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar, ERCP endikasyonlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.197)(tablo-8).

Tablo-8: Hastaların ERCP endikasyonları ile PEP ilişkisi

	PEP (+) (n=9)	PEP (-) (n=141)
Biliyer pankreatit	-	4
Koledokolitiazis	7	116
Peri-ampüller kanser	1	17
Benign darlık	-	2
Diğer	1	2

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar ERCP işlemi ile ilişkili parametreler açısından karşılaştırıldı. PEP gelişen hastalarda ortalama işlem süresi (29.4 ± 13.7 dk), gelişmeyenlere (22.9 ± 11.7 dk) göre daha uzundu. PEP gelişenlerde zor kanülasyon oranı (% 44.4), gelişmeyenlerden (% 21.2) daha yüksekti. PEP gelişenlerde, kılavuz telin pankreas kanalına giden hasta oranı (% 66.6), gelişmeyenlere (% 32.6) göre daha yüksekti. PEP gelişenlerde iğne uçlu papillotom kullanılma oranı (% 44.4), gelişmeyenlere göre (% 17.7) daha yüksekti. PEP gelişen hastalarda pankreas kanalına kontrast madde gitme oranı (% 11.1), gelişmeyenlere (% 7) göre daha yüksekti. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar işlem esnasında balon, basket, litotriptör ve stent uygulaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu (tablo-9).

Tablo-9: PEP gelişen ve gelişmeyen hastaların işlem özelliklerinin karşılaştırılması

	PEP (+) (n=9)	PEP (-) (n=141)	P
İşlem süresi (dakika)	29.4 ± 13.7	22.9 ± 11.7	0.113
Zor kanülasyon	4	30	0.282
Pankreas kanalına kılavuz tel giden hasta sayısı	6	46	0.116
Pankreas kanalına kontrast madde giden hasta sayısı	1	10	0.506
İğne uçlu papillotom kullanılan hasta sayısı	4	25	0.125
Divertikül (peri-divertiküler/ intra-divertiküler papil)	2/0	15/12	0.411
Balon	6	102	0.471
Basket	0	19	0.282
Litotriptör	0	8	0.600
Stent	2	25	0.510

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar ERCP esnasında konulan tanılar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.339)(tablo-10).

Tablo-10: ERCP esnasında konulan tanılar ile PEP ilişkisi

	PEP (+) (n=9)	PEP (-) (n=141)
Koledokolitiazis	3	50
Mikrolitiazis	2	49
Peri-ampüller kanser	2	19
Benign darlık	1	2
Normal bulgular	-	6
Diğer	1	15

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar kullanılan sedasyon cinsine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.179$). PEP gelişen hastalar işlem sonrası serviste ortalama 4.2 ± 1.7 , gelişmeyenler 1.5 ± 0.7 gün takip edildi ve hepsi taburcu edildi. PEP gelişen hastaların hastanede yatış süresi, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0.001$).

PEP gelişmesini öngören bağımsız faktörleri bulmak için çok yönlü değişken analizi yapıldı, ancak pankreatit gelişen hasta sayısı yetersiz olduğu için hesaplanamadı.

5. TARTIŞMA

Teşhis ve tedavi amaçlı kullanımının artmasına rağmen, ERCP halen komplikasyon oranının en yüksek olduğu endoskopik işlemdir. ERCP komplikasyonları olarak pankreatit, kanama, kolanjit, kolesistit ve perforasyon sayılabilir. Bunlar arasında en sık olanı pankreatittir ve genellikle hafif ve orta şiddetlidir. PEP gelişiminde hasta ve işlem ile ilişkili risk faktörleri iyi tanımlanmıştır. Son zamanlarda özellikle profilaktik farmakolojik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda; pankreas salgısının azaltılması, intra-asiner tripsinojen aktivasyonunun azaltılması, sfinkter oddinin gevşetilmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve inflamatuvar sürecin baskılanması hedeflenmiştir (69).

Bu çalışmada bir NSAİİ olan diklofenak sodyumun, PEP profilaksisinde etkinliği gösterilmiş rektal formu ile intramüsküler formunu karşılaştırmayı ve PEP'i ön görmede hasta ve işlem ile ilişkili parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza alınan 150 hastanın, gruplara dağılımı demografik, klinik ve laboratuvar olarak incelendiğinde, grupların homojen olduğu görüldü. Aynı şekilde hastaların ERCP işlemi ile ilgili parametreleri değerlendirildiğinde, grupların yine homojen olduğu görüldü. Böylelikle PEP insidansını etkileyebilecek potansiyel sebeplerin çalışma sonuçlarına etkisinin benzer olacağı düşünüldü.

Hastalarımızın % 12.7'sinde ERCP sonrası karın ağrısı gelişti. Bu oran bir çalışmalarda % 62 olarak bildirilmiştir (70). Bu farklılığın sebebi karın ağrısı tanımındaki farklılık olabilir. Tanım olarak “yeni veya kötüleşen karın ağrısı” (29), “semptomların eşlik ettiği tipik ağrı” (71) ve “karın ağrısı ve hassasiyet” (72) kullanan yayınlar mevcuttur. Biz ise tanım olarak, 24 saat süren pankreatik tipte (epigastrik bölgede, sırta vuran) karın ağrısı olarak kabul etmiştik. Diklofenak uygulanan gruplarda ERCP sonrası karın ağrısı daha az görüldü (İM grup % 8, rektal grup % 10, kontrol grubu % 20). Bizim çalışmamızda, bu oranın diklofenak gruplarında

daha düşük bulunması, PEP profilaksisinde diklofenak uygulamasının etkinliğini göstermektedir.

Hastalarımızın % 16.6'sında post-ERCP hiperamilazemi (24. saat) gelişti. Bu oran bir çalışmada % 38 olarak bildirilmiştir (73). Başka bir derlemede ise % 35-70 arasında rapor edilmiştir (74). Diklofenak uygulanan gruplarda bu oran istatistiksel olarak daha düşüktü (IM grup % 10, rektal grup % 12, kontrol grubu % 24). Bizim çalışmamızda, bu oranın diklofenak gruplarında daha düşük bulunması, diklofenak profilaksisinin etkinliğini göstermektedir. Bu oranın farklı çıkmasının diğer bir sebebi, kullanılan üst limit ve bakılan saat arasındaki farklılık olabilir.

Çalışmamızda toplam 9 hastada (% 6) PEP gelişti. Bu oran seçilmemiş vakaların oranına göre hafif yüksekti. Bu yüksekliğin sebebi, daha önce sfinkterotomi yapılan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir, çünkü bu grupta PEP oranı genelde düşüktür (25). PEP oranı diklofenak IM grubu ve rektal grupta eşit iken, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (% 2'ye karşı % 14). Diklofenak sodyum uygulama yolundan bağımsız olarak PEP profilaksisinde etkin bulunmuştur.

Murray ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 220 hastanın 110'una işlemten hemen sonra tek doz rektal 100 mg diklofenak verilmiş, 110 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Diklofenak grubunda pankreatit oranı % 6.4 iken kontrol grubunda % 15.5 bulunmuştur (p=0.049). Ancak alt grup analizinde SOD şüphesi olanlarda diklofenak ile plasebo arasında fark tespit edilmemiş (67).

Khoshbaten ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü, 100 yüksek riskli hastaya ERCP işleminden hemen sonra 100 mg rektal diklofenak verilmiş. Yüksek riskli hastalar pankreatografi yapılan hastalar (kolanjiyografi yapılsın veya yapılmıyın) alınmış. Tüm grubun PEP oranının % 15.5 idi. Bu oran plasebo grubunda % 26 (n=13) iken, diklofenak grubunda % 4 (n=2) idi (p<0.01) (73) .

Şenol ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü prospektif bir çalışmaya 80 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların yarısında işlemden hemen sonra 75 mg intramüsküler diklofenak verilmiş. PEP insidansı diklofenak grubunda % 7.5 iken kontrol grubunda % 17.5 idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alt grup analizinde SOD olmayan hastalarda diklofenak grubunda PEP sıklığı daha az tespit edilmiş ($p= 0.047$) (69).

Cheon ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü prospektif çalışmada 207 hastalık bir çalışmada, 105 hastaya işlemden 30-90 dakika önce ve 4-6 saat sonra 50 mg oral diklofenak sodyum verilmiş, 102 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Diklofenak grubunda PEP oranı % 16.2 iken kontrol grubunda % 16.7 bulunmuş. Hastalar PEP insidansı ve şiddeti açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark izlenmemiş (75).

Yakın zamanda yayınlanan Otsuka ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü prospektif, 104 hasta içeren bir çalışmada, hastalara 50 mg rektal diklofenak verilmiş. Diklofenak grubunda PEP insidansı % 3.9 iken kontrol grubunda % 18.8 tespit edilmiş ($p = 0.017$). ERCP sonrası hiperamilazemi açısından gruplar arasında fark izlenmemiş. ERCP sonrası ağrı, kontrol grubunda belirgin olarak daha sık izlenmiş (% 37.7'ye karşı % 7.8). Diklofenak ilişkili yan etki izlenmemiş (76).

Katsinelos ve arkadaşlarının yaptığı, prospektif, randomize kontrollü çalışmaya 540 hasta dahil edilmiş. Bu hastaların yarısına ERCP'den 30-60 dakika önce 100 mg rektal diklofenak ve 6 saat boyunca 0.25 mg/saat dozunda somatostatin infüzyonu verilmiş. Kombinasyon grubunda PEP oranı % 4.7 iken kontrol grubunda % 10.4 bulunmuş ($p=0.015$). Diklofenak ve somatostatin kombinasyonu PEP açısından koruyucu bulunmuş (77).

ESGE PEP kılavuzunda NSAİİ kullanımı ile ilgili olarak işlemden hemen önce veya hemen sonra 100 mg diklofenak veya indometazin önerilmiştir (25).

Kadın cinsiyet PEP gelişimi açısından risk faktörü olarak birçok çalışma ve meta-analizde bildirilmiştir (19, 22). Bizim çalışmamızda da PEP gelişen hastalarda kadın oranı (% 55.5)

daha fazla idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda kadın hasta sayısının fazla olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda PEP gelişen hastaların yaş ortalaması 58.3 ± 17.2 idi ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PEP gelişmeyen hastalarda daha düşüktü. Hasta yaşının 60'dan genç olması PEP açısından bir risk faktörüdür (25). Bizim sonuçlarımız da bunu desteklemektedir.

PEP ile VKİ arasındaki ilişkiyi araştıran Deenadayalu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışma dışında bu konuda herhangi bir çalışma yapılmamıştır (78). VKİ'nin 30 kg/m^2 den fazla olmasının, PEP açısından koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Bunun aksine bizim çalışmamızda PEP gelişenlerde VKİ, gelişmeyenlere göre daha yüksekti (28.1 ± 3.1 ' ye karşı 26.8 ± 3.3). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Normal serum bilirubin seviyeleri PEP gelişimi açısından ESGE PEP kılavuzunda muhtemel risk faktörleri arasında sayılmıştır (25). Bizim çalışmamızda PEP gelişen hastaların serum total bilirubin seviyesi gelişmeyenlere göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha düşüktü ($1.7 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ 'ye karşı 4.4 ± 0.4). Hasta sayısının az olması nedeniyle, bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Zor kanülasyon Woods KE ve arkadaşlarının yaptığı bir PEP derlemesinde ve ESGE PEP kılavuzunda işleme bağlı risk faktörü olarak değerlendirilmişti (19, 25). Bizim çalışmamızda PEP gelişenlerin % 44.4'ünde, gelişmeyenlerin % 21.2'sinde zor kanülasyon olmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Pankreas kanalına kontrast madde gitmesi PEP insidansını 2.2 kat artırmaktadır ve birçok derlemede işleme bağlı risk faktörü olarak bildirilmiştir (25, 68, 74). Bizim çalışmamızda PEP gelişen hastalarda pankreas kanalına kontrast madde gitme oranı (% 11.1), gelişmeyenlere (% 7) göre daha yüksekti.

Sonuç olarak, bu çalışma PEP profilaksisinde diklofenak sodyumun rektal ve IM uygulamasını karşılaştıran ilk çalışmadır. Diklofenak verilen 2 grupta (rektal ve IM) PEP oranı % 2 iken, kontrol grubunda % 14 bulunmuştur ($p=0.014$). IM diklofenak uygulaması PEP profilaksisinde rektal yol kadar etkindir. Diklofenak uygulaması ERCP sonrası gelişen karın ağrısını, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, azaltmakta idi. Post-ERCP hiperamilazemi diklofenak uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Kadın cinsiyet, 60 yaşından genç olmak, normal serum bilirubin seviyeleri, zor kanülasyon, pankreas kanalına kontrast madde gitmesi gibi bilinen PEP risk faktörleri bizim çalışmamızda da, PEP gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla idi. PEP gelişen hastaların işlem sonrası serviste yatış süresi gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksekti.

Diklofenak sodyum, kolay ulaşılabilen, kolay uygulanabilen, ucuz ve tek doz uygulama ile yan etki açısından güvenli bir ilaçtır. PEP profilaksisinde diklofenak uygulaması veriliş yolu fark etmeksizin etkin görünmektedir. Bu nedenle ERCP öncesi, profilaktik olarak diklofenak uygulamasının önermekle birlikte IM uygulamanın etkinliğini desteklemek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Özet

Amaç: Post-ERCP pankreatit (PEP), tüm endoskopik işlemler arasında en sık görülen komplikasyondur. PEP profilaksisinde diklofenak sodyumun rektal ve intramüsküler formunun etkinliğinin karşılaştırılması ve PEP gelişimini etkileyebilecek diğer faktörlerin araştırılması planlandı.

Materyal ve Metod: Tek merkezli, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaya ERCP yapılacak 150 hasta ard arda dahil edildi. Son bir hafta içinde akut pankeatit geçirenler ve NSAİD veya asetilsalisilik asit kullananlar, kreatinin >2 mg/dl olanlar, endoskopik sfinkteretomi yapılmış hastalar, bilinen diklofenak allerjisi olanlar ve yakın zamanda peptik ülser tanısı konmuş hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar 3 gruba randomize edildi. Birinci gruptaki 50 hastaya, işlemden 30-90 dakika önce 75 mg diklofenak sodyum IM, 2. gruptaki 50 hastaya işlemden 30-90 dakika önce 100 mg diklofenak sodyum rektal yolla verildi. 3. gruptaki 50 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi. Hastalar işlem sonrası 24. saat serum amilaz değerleri ve karın ağrısı ile PEP açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 100'ü kadın (% 66.6), 50'si erkekti (% 33.3) ve yaş ortalaması 60.2 ± 17.6 idi. Hastalar klinik, laboratuvar ve ERCP işlemi ile ilişkili parametreler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu. Tüm hastaların PEP oranı % 6 (n=9) idi. IM ve rektal grupta bu oran % 2 iken, kontrol grubunda ise % 14 bulundu (p=0.014). Hastaların % 12.7'sinde (n=19) post-ERCP karın ağrısı gelişti (IM grup % 8, rektal grup % 10, kontrol grubu % 20) (p=0.154). Hastaların % 16.6'sında (n=25) post-ERCP hiperamilazemi gelişti (IM grup % 10, rektal grup % 12, kontrol grubu % 24) (p=0.03). PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, hasta ve ERCP işlemi ile ilişkili parametreler açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç: PEP profilaksisinde, işlem öncesi rektal veya IM diklofenak uygulaması etkin bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: ERCP, Post-ERCP pankreatit, diklofenak

7. Abstract

Comparison of Intramuscular and Rektal Diclofenac Prophylaxis for Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

Background: Acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the most common complication of all endoscopic procedures. We aimed to compare the efficacy of rectal and intramuscular form of diclofenac sodium for prophylaxis of post-ERCP pancreatitis (PEP).

Methods: One hundred and fifty patients who underwent ERCP were consecutively included to single-center, prospective, randomized and controlled study. Exclusion criteria were; patients with acute pancreatitis and using NSAID or acetylsalicylic acid during the preceding week, creatinine > 2 mg / dl, known allergy to diclofenac, recently diagnosed peptic ulcer and endoscopic sphincterotomy history. Patients were randomized into 3 groups. In the first group, 75 mg diclofenac sodium intramuscularly and in the second group, 100 mg diclofenac sodium rectally was given before 30-90 minutes to procedure. The third group was control group. Patients were evaluated for PEP with serum amylase values and abdominal pain after 24 hours of the procedure.

Results: The mean age of the patients was 60.2 ± 17.6 , 100 (66.6%) of them were women and 50(33.3%) of them were men. There was no statistical difference in terms of patients clinical, laboratory and procedure associated parameters between groups. The overall incidence of PEP was 6% (n = 9). The incidence was 2% (n=1) in both IM and rectal group, while 14% in the control group (p = 0.014). Nineteen (12.7%) patients developed post-ERCP abdominal pain (8% in IM, 10% in rectal and 20% in control group) (p = 0.154). Twenty five (16.6%) patients developed post-ERCP hyperamylasemia (10% in IM, 12% in rectal, 24% in the control group) (p = 0.03). There was no statistically significant difference in terms of parameters associated with patient and the ERCP procedure in patients with and without PEP.

Conclusion: Diclofenac prophylaxis is an effective application for PEP whether rectal or IM.

Keywords: ERCP, Post-ERCP pancreatitis, diclofenac

8. Kaynaklar

1. Dokmeci K, Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiye başlarken; Türkiye klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(51): 1-3.
2. Feldmen M., Friedman S.L., Sleisenger H.M.: Gastrointestinal and liver disease. 7 th edition. 2002: 1167-92.
3. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. NIH Consens State Sci Statements. 2002 Jan 14-16;19(1):1-26.
4. Principles of training in gastrointestinal endoscopy. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc. 1999 Jun;49(6):845-53.
5. Dokmeci K, Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiye başlarken; Türkiye klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(51): 1-3.
6. Feldmen M., Friedman S.L., Sleisenger H.M.: Gastrointestinal and liver disease. 7 th edition. Chapter 61, 1167-92, 2002.
7. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. Gastrointest Endosc. 2002 Feb;55(2):224-31.
8. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. Gastrointest Endosc. 2005 Jul;62(1):1-8.
9. Shimizu S, Kutsumi H, Fujimoto S, Kawai K. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endoscopy. 1999 Jan;31(1):74-9.
10. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ, Sr., et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. Gastrointest Endosc. 2002 Dec;56(6):803-9.
11. Testoni PA. Unresolved issues about post-ERCP pancreatitis: an overview. JOP. 2002 Nov;3(6):156-61.
12. George S, Kulkarni AA, Stevens G, Forsmark CE, Draganov P. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. Dig Dis Sci. 2004 Mar;49(3):503-8.
13. 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 Feb;96(2):417-23.
14. Silveira ML, Seamon MJ, Porshinsky B, Prosciak MP, Doraiswamy VA, Wang CF, et al. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review. J Gastrointest Liver Dis. 2009 Mar;18(1):73-82.
15. Raty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. J Gastrointest Surg. 2001 Jul-Aug;5(4):339-45; discussion 45.
16. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Rev Gastroenterol Disord. 2002 Fall;2(4):147-68.
17. 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 May-Jun;37(3):383-93.
18. Testoni PA. Why the incidence of post-ERCP pancreatitis varies considerably? Factors affecting the diagnosis and the incidence of this complication. JOP. 2002 Nov;3(6):195-201.
19. Woods KE, Willingham FF. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography associated pancreatitis: A 15-year review. World J Gastrointest Endosc. 2010 May 16;2(5):165-78.
20. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. Am J Gastroenterol. 2006 Jan;101(1):139-47.

21. Freeman ML. Post-ERCP pancreatitis: patient and technique-related risk factors. *JOP*. 2002 Nov;3(6):169-76.
22. Arata S, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, et al. Post-ERCP pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Jan;17(1):70-8.
23. Rabenstein T, Hahn EG. Post-ERCP pancreatitis: is the endoscopist's experience the major risk factor? *JOP*. 2002 Nov;3(6):177-87.
24. Freeman ML. Role of pancreatic stents in prevention of post-ERCP pancreatitis. *JOP*. 2004 Sep;5(5):322-7.
25. 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 Jun;42(6):503-15.
26. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology*. 1991 Oct;101(4):1068-75.
27. Rabenstein T, Schneider HT, Bulling D, Nicklas M, Katalinic A, Hahn EG, et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy*. 2000 Jan;32(1):10-9.
28. 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 Oct;54(4):425-34.
29. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996 Sep 26;335(13):909-18.
30. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. *Endoscopy*. 2002 Apr;34(4):286-92.
31. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP, Jr., Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2002 Nov;56(5):652-6.
32. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2003 Oct;35(10):830-4.
33. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP*. 2002 Nov;3(6):162-8.
34. Joyce AM, Kochman ML. Update on biliary endoscopy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 May;21(3):354-8.
35. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg*. 1990 Nov;77(11):1205-10.
36. Poon RT, Yeung C, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Lo CM, et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003 Dec;52(12):1768-73.
37. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1998 Nov;114(5 Suppl):489S-510S.
38. Salas A, Sans M, Soriano A, Reverter JC, Anderson DC, Pique JM, et al. Heparin attenuates TNF-alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut*. 2000 Jul;47(1):88-96.
39. Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol*. 1999;46:151-208.
40. Lever R, Hoult JR, Page CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol*. 2000 Feb;129(3):533-40.

41. Rabenstein T, Fischer B, Wiessner V, Schmidt H, Radespiel-Troger M, Hochberger J, et al. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2004 May;59(6):606-13.
42. Barkay O, Niv E, Santo E, Bruck R, Hallak A, Konikoff FM. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Surg Endosc.* 2008 Sep;22(9):1971-6.
43. Pande H, Thuluvath P. Pharmacological prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Drugs.* 2003;63(17):1799-812.
44. Poon RT, Yeung C, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 1999 May;49(5):593-8.
45. 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 Jan;51(1):1-7.
46. Andriulli A, Clemente R, Solmi L, Terruzzi V, Suriani R, Sigillito A, 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 Oct;56(4):488-95.
47. Di Francesco V, Mariani A, Angelini G, Masci E, Frulloni L, Talamini G, et al. Effects of gabexate mesilate, a protease inhibitor, on human sphincter of Oddi motility. *Dig Dis Sci.* 2002 Apr;47(4):741-5.
48. Masci E, Cavallini G, Mariani A, Frulloni L, Testoni PA, Curioni S, et al. Comparison of two dosing regimens of gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003 Oct;98(10):2182-6.
49. Andriulli A, Caruso N, Quitadamo M, Forlano R, Leandro G, Spirito F, et al. Antisecretory vs. antiprotease drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence-based medicine derived from a meta-analysis study. *JOP.* 2003 Jan;4(1):41-8.
50. Luman W, Pryde A, Heading RC, Palmer KR. Topical glyceryl trinitrate relaxes the sphincter of Oddi. *Gut.* 1997 Apr;40(4):541-3.
51. Wehrmann T, Schmitt T, Stergiou N, Caspary WF, Seifert H. Topical application of nitrates onto the papilla of Vater: manometric and clinical results. *Endoscopy.* 2001 Apr;33(4):323-8.
52. 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 Sep;88(9):1178-82.
53. 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. *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(2):498-505.
54. Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G, Jr., Vargo JJ, Shay SS, Easley KA, et al. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jul;96(7):2098-102.
55. Lium B, Ruud TE, Pillgram-Larsen J, Stadaas JO, Aasen AO. Sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in pigs. Pathomorphological studies of the pancreas in untreated animals and animals pretreated with high doses of corticosteroids or protease inhibitors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1987 Nov;95(6):377-82.
56. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jul;58(1):23-9.
57. Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol.* 2008;8(4-5):504-9.
58. Zheng M, Bai J, Yuan B, Lin F, You J, Lu M, et al. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:6.

59. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Ramirez L, Barkin J. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology*. 1988 Oct;95(4):1050-5.
60. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 May;33(5):477-85.
61. Sand J, Nordback I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion*. 1993;54(2):105-11.
62. de Herder WW, Lamberts SW. Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol*. 2002 Jan;14(1):53-7.
63. Arıçgil D. Oktreotid profilaksisinin post-Ercp pankreatit gelişimi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi (Uzmanlık Tezi). Konya: S.Ü. Meram Tıp Fakültesi, 2010.
64. Gorelick A, Barnett J, Chey W, Anderson M, Elta G. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy*. 2004 Feb;36(2):170-3.
65. Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, Matsuno S. Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan. *Pancreas*. 2002 Jul;25(1):e1-5.
66. http://www.iegm.gov.tr/Folders/KubKT/RuhsatlıÜrünler-ŞubeMüdürlüğü/Voltaren100mgSupozituarKÜB_22eeb82.pdf son erişim tarihi 2.11.2012.
67. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2003 Jun;124(7):1786-91.
68. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1262-7.
69. Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 28;15(32):3999-4004.
70. Bretthauer M, Seip B, Aasen S, Kordal M, Hoff G, Aabakken L. Carbon dioxide insufflation for more comfortable endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled, double-blind trial. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):58-64.
71. Choi CW, Kang DH, Kim GH, Eum JS, Lee SM, Song GA, et al. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2009 Apr;69(4):e11-8.
72. Lee KT, Lee DH, Yoo BM. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial. *Pancreas*. 2008 Nov;37(4):445-8.
73. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;23(7 Pt 2):e11-6.
74. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Feb;8(1):11-6.
75. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc*. 2007 Dec;66(6):1126-32.
76. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol*. 2012 Aug;47(8):912-7.
77. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy*. 2012 Jan;44(1):53-9.
78. Deenadayalu VP, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Does obesity confer an increased risk and/or more severe course of post-ERCP pancreatitis?: a retrospective, multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Nov-Dec;42(10):1103-9.

9. TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olan ve dört yıllık eğitim sürem boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sayın Prof Dr Ali Demir'e, ERCP işlemi gerçekleştiren ve tezin her aşamasında desteğini esirgemeyen Sayın Doç Dr Hüseyin Ataseven'e, ERCP hemşiremiz Yasemin Hanım'a, desteğini ve sevgisini her daim yanımda hissettiğim anneme, babama ve sevgili eşime ve varlığıyla neşe kaynağımız olan biricik oğluma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr Ramazan Uçar

Konya, 2012