



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**POST-ERCP PANKREATİTİ ÖNLEMEDE LAKTATLI RİNGER
VE SERUM FİZYOLOJİK MAYİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah İbrahim ÇALIŞIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

**POST-ERCP PANKREATİTİ ÖNLEMEDE LAKTATLI RİNGER
VE SERUM FİZYOLOJİK MAYİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah İbrahim ÇALIŞIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat KEKİLLİ

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen ve tez danışmanlığımı yapan gastroenteroloji klinik Őefi Prof. Dr. Murat Kekilli' ye, eğitimim süresince desteklerinden ötürü dahiliye klinik Őefim Prof. Dr. Gül Gürsoy' a, beraber çalıŐtıđımız uzman, asistan, hemŐire ve personel arkadaşlarıma, manevi destek ve Őefkatlerinden dolayı aileme ve eŐim BüŐra' ya teşekkürü borç bilirim. Bugünlere ulaŐtıran ve kızım Serra' yı veren Allah' a hamdederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ERCP ENDİKASYONLARI.....	3
2.1.1. Tanısal Endikasyonları	3
2.1.2. Tedavi Edici Endikasyonları.....	4
2.2. ERCP' NİN ENDİKE OLMADIĞI DURUMLAR.....	5
2.3. ERCP KOMPLİKASYONLARI.....	5
2.3.1. Kanama	6
2.3.2. Pankreatit	6
2.3.3. Perforasyon	20
2.3.4. Enfeksiyon:	21
2.3.5. Diğer Nadir Komplikasyonlar	22
3. MATERYAL ve METOD	23
3.1. HASTA SEÇİMİ	23
3.2. ERCP İŞLEMİ.....	24
3.3. PROTOKOL.....	25
3.4. KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
3.5. İŞLEM SONRASI TAKİP	25
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri
BT : Bilgisayarlı tomografi
CCC : Kolanjiyelüler karsinom
ERCP : Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi
EST : Endoskopik sfinkterotomi
EUS: Endoskopik ultrasonografi
eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı
GIS : Gastrointestinal sistem
IV: İntravenöz
İHSY: İntrahepatik safra yolları
İPMN : İntraduktal papiller musinöz neoplazm
KBH: Kronik böbrek hastalığı
LR: Laktatlı ringer
Maks : En yüksek
Min : En düşük
MRCP : Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi
NSAİİ: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç
Ort.: Ortalama
PEP: Post-ERCP pankreatit
Post-ERCP : ERCP sonrası
SF: Serum fizyolojik
SOD : Oddi sfinkter disfonksiyonu
U/L: Ünite/litre
USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: ERCP Endikasyonları.....	28
-------------------------------------	----



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Profilaksi için Kullanılan İlaçlar ve Mekanizmaları (Ankara, 2017)	15
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri (Ankara, 2017)	27
Tablo 4.2: Verilen Sıvı Tedavilerinin Cinsiyetler Arasında PEP Gelişimine Etkileri (Ankara, 2017)	30
Tablo 4.3: Yaş Gruplarında Verilen Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimine Etkileri (Ankara, 2017)	31
Tablo 4.4: PEP Riskini Etkileyen Faktörlerin Hastaların Aldıkları Sıvılara Göre Ayrımı (Ankara, 2017).....	31
Tablo 4.5: eGFR Gruplarında Verilen Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimine Etkileri (Ankara, 2017)	32
Tablo 4.6: ERCP Endikasyonlarına Göre Verilen Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimini Önleme Açısından Farklılığı (Ankara, 2017).....	32
Tablo 4.7: Sıvı Tedavisinin Papillada Taş Olması Üzerine PEP Önleyiciliği (Ankara, 2017)	34
Tablo 4.8: Papillanın Divertikülle İlişkisinde Sıvı Tedavisinin Etkinliği (Ankara, 2017)	34
Tablo 4.9: Kanülasyon Tekniğine Göre Sıvı Tedavisinin Etkinliği (Ankara, 2017)	35
Tablo 4.10: Safra Kesesi Durumuna Göre Sıvı Tedavisinin Etkinliği (Ankara, 2017)	36
Tablo 4.11: Pankreatik Kanala Kontrast Kaçışı Olmasında Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimi Üzerine Etkisi (Ankara, 2017).....	37
Tablo 4.12: ERCP Sonuçlarının Sıvı Tedavisine Göre PEP Gelişimi Dağılımı (Ankara, 2017)	38
Tablo 4.13: PEP Gelişen Hastaların Aldıkları Sıvı Tedavisi (Ankara, 2017).....	39
Tablo 4.14: Risk Faktörleri Çıkarılınca Sıvı Tedavilerine Göre Hastaların PEP Gelişme Oranları (Ankara, 2017).....	40

ÖZET

Çalışır, A. İ. Post-ERCP pankreatiti önlemede laktatlı ringer ve serum fizyolojik mayilerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara 2017.

Amaç:

Pankreatit ERCP' ye bağlı en sık ve korkulan bir yan etkidir. Bu yan etkiyi azaltmak için farmakoprofilaksiler kullanılmaktadır. Bunlardan sık kullanılanı ise agresif hidrasyondur. Agresif hidrasyon için genellikle laktatlı ringer(LR) ve serum fizyolojik(SF) kullanılmaktadır. Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan LR ve SF sıvılarının post-ERCP pankreatitini(PEP) önlemedeki etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod:

Mayıs 2016 ile Nisan 2017 arasında hastanemize ERCP yapılmak üzere yatırılan hastalar çalışmaya alındı. Daha önce ERCP işlemi uygulanan, akut pankreatiti olan, biliyer anatomi anomalisi olan ve biyokimyasal olarak takibi mümkün olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan hastalara randomize olarak LR veya SF agresif hidrasyon protokolünde verildi. Bu protokole göre hastalara; işlem sırasında 3ml/kg/saat, işlemden hemen sonra 20ml/kg puşe ve işlem sonrası 8 saat boyunca 3ml/kg/saatten parenteral mayi verildi. İşlem sonrası hastalar; klinik ve labaratuvar verileri ile komplikasyonlar açısından takip edildi.

Bulgular:

Verileri kaydedilen 408 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 198' i çalışmaya alındı. Naiv papillalı 198 hastadan 100' ü LR, 98' i SF ile agresif hidrate edildi. Hastaların 127' si (%64,1) kadın, 71' i (%35,9) erkekti. Hastaların yaş ortalamasının erkeklerde 64,8±14,6 yıl (min.: 26, max.: 90), kadınlarda 60,49±18,98 yıl (min.: 20, maks.: 95) olduğu tespit edildi. Hastaların 180' inde (%90,9) ERCP endikasyonu; koledok taşı ve sarılık etyolojisi araştırılması idi.

Bu hastaların 126'sına koledokolitiazis tanısı konulduğu tespit edildi. İşlem süreleri ortalama $20,58 \pm 9,34$ dakika (min. 5, maks. 90 dak.) sürdü. Hastaların 5'inde (%2,5) tedavi gerektirmeyen kanama oldu. Hastaların 28'inde (%14,1) PEP gelişti. Bunlardan bir tanesinde orta şiddetli PEP gelişti. İleri yaşlı (>75) hastalar çıkarıldığında LR alan grupta daha az PEP gelişti (SF grubunda %10,3, LR grubunda %4,1, $p=0,040$). ERCP kanülasyon tekniğine göre hastalar gruplandığında sfinkterotomi yapılan hastalarda LR alan grupta daha az PEP gelişti (SF grubunda %8,3, LR grubunda %3, $p=0,025$). Risk faktörleri çıkarılınca kalan 92 hastadan 45'i LR, 47'si SF aldı. Bu grupta, LR alan hastalarda SF alanlara göre anlamlı şekilde PEP gelişimi daha az saptandı (SF grubunda %4,3, LR grubunda %0, $p=0,045$).

Sonuç:

ERCP yapılacak hastalarda, farmakoprofilaksi olarak agresif hidrasyon tekniği kullanmak PEP insidansını azaltmaktadır. Karşılaştırılan sıvılar arasında LR'nin SF' e göre daha etkin olduğu görülmüştür. Ancak yüksek riskli hastalarda etkinlik farkı azalmaktadır. PEP profilaksisi için agresif hidrasyon kullanılmalıdır ve sıvı olarak LR tercih edilmelidir. İleri yaşlı hastalar için agresif hidrasyon ile LR kullanmanın etkinliği gösterilememiştir.

Kısa Özet:

ERCP yapılan hastalarda pankreatit gelişimini önleyici olarak hidrasyon çeşitlerinin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Kardiyopulmoner yan etkiler dikkate alındığında, ERCP işlemi sırasında ve sonrasında agresif hidrasyonla LR verilmesinin PEP insidansını SF' e göre daha fazla azalttığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Post-ERCP pankreatit, agresif hidrasyon, sf, lr

ABSTRACT

Çalışır, A. İ. Evaluation of the efficacy of lactated ringer and serum physiological mais in prevention of post-ERCP pancreatitis. The Republic of Turkey, Health Sciences University Ankara Health Training and Research Centre, Department of İnternal Medicine, Dissertation, Ankara 2017.

Aim:

Pancreatitis is the most common and feared side effect due to ERCP. Pharmacoprophylaxis is used to reduce this side effect. Frequently used is aggressive hydration. Lactated ringer (LR) and saline (SF) are commonly used for aggressive hydration. The aim of this study was to evaluate the efficacy of LR and SF liquids commonly used in the prevention of post-ERCP pancreatitis (PEP).

Methods:

Between May 2016 and April 2017, patients who were hospitalized for ERCP were taken to work. Patients who had previously undergone ERCP procedure, who had acute pancreatitis, an anomaly of the biliary anatomy, and were unable to follow biochemically were excluded from the study. Patients meeting the criteria for participation in the study were randomly assigned to either LR or SF with aggressive hydration protocol. According to this protocol; these fluids was given to patients 3 ml/kg/h during the procedure, 20 ml/kg intravenous(IV) push immediately after the procedure, and 3 ml/kg/h for 8 hours after the procedure. After the procedure, patients were followed for clinical and laboratory data and complications.

Results:

The data were collected from 408 patients who were included in the study, which met the criteria for inclusion in the study. Naiv papilled 198 patients were aggressively hydrated with 100 LR, 98 with SF. 127 (64.1%) of the patients were female and 71 (35.9%) were male. The mean age of the patients was found to be 64,8 ± 14,6 years (min .: 26, max .: 90) in males and 60,49 ± 18,98 years (min .: 20, max: 95) in females. Indications of ERCP at 180 '(90.9%) patients were;

choledocholithiasis and jaundice etiology. 126 of these patients were diagnosed with choledocholithiasis. The average duration of the process was 20.58 ± 9.34 minutes (min 5, max 90 minute). In 5 patients (2.5%) there was bleeding that did not require treatment. PEP developed in 28% of patients (14.1%). One of them developed a moderate PEP. When elderly (> 75) patients were excluded, less PEP developed in the LR receiving group (10.3% in SF group, 4.1% in LR group, $p = 0.040$). Patients who underwent sphincterotomy under the ERCP cannulation technique developed less PEP in the LR receiving group (8.3% in the SF group, 3% in the LR group, $p = 0.025$). When risk factors were excluded, 45 patients received LR and 47 patients received SF. In this group, PEP development was significantly less in patients receiving LR than in SF (4.3% in SF group, 0% in LR group, $p = 0.045$).

Conclusion:

In patients undergoing ERCP, using aggressive hydration techniques as pharmacoprophylaxis reduces the incidence of PEP. Among the liquids tested, LR was found to be more effective than SF. However, in high-risk patients, the difference in efficacy is reduced. Aggressive hydration should be used for PEP prophylaxis and LR should be preferred as liquid. The effectiveness of using LR with aggressive hydration for elderly patients has not been demonstrated.

Short Abstract:

We aimed to compare the effects of hydration types on the prevention of pancreatitis in ERCP patients. When cardiopulmonary side effects were taken into consideration, it was found that the administration of LR by aggressive hydration during and after ERCP procedure reduced the incidence of PEP more than SF.

Key Words: Post-ERCP pancreatitis, aggressive hydration, sf, lr

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi(ERCP); endoskop ve X ışınlarının birlikte kullanılması ile pankreas, safra kesesi ve karaciğerin drenajını sağlayan kanalların görüntülenmesi yöntemidir. Pankreatobiliyer yolların tıkaçıcı, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarında tanı ve tedavi için altın standarttır (1).

ERCP' ye bağlı birçok komplikasyon görülmektedir. Bunlardan en sık görüleni pankreatittir (2). Hastayla ve işlemle ilişkili olabilen; kadın cinsiyet, yaş, biliyer anatomi bozuklukları, geçirilmiş ERCP işlemi, işlem süresinin uzunluğu gibi risk faktörlerinin bulunması post-ERCP pankreatit (PEP) insidansını artırmaktadır. Bu risklerin aditif olarak PEP insidansını artırdığı gösterilmiştir (3, 4). PEP riskini azaltmak için endoskopik teknikler uygulanmıştır. Uygulanan tekniklere rağmen literatürde PEP insidansı %3-7 arasındadır ve yüksek riskli hastalarda ise bu oran artmaktadır (5).

PEP insidansını azaltmak için ERCP tekniklerinin yanında farmakoprofilaktik teknikler de kullanılmaktadır. Uygun agresif hidrasyon, anti-inflamatuvar ilaçlar, somatostatin tarzı pankreas sekresyonunu inhibe eden ilaçlar, Oddi sfinkterini gevşetici ilaçlar, antioksidanlar, antibiyotikler ve anti-metabolitler gibi bir çok farmakolojik yöntem kullanılmıştır.

Farmakoprofilaktik tekniklerden agresif hidrasyonun perioperatif kullanımı; kardiyopulmoner yüklenme dikkate alınırsa güvenilir bir yöntemdir. Bu nedenle birçok çalışmada ilgi odağı olmuş ve diğer farmakoprofilaksi tekniklerden daha fazla kullanılmasına neden olmuştur. ERCP sırasında dengeli agresif hidrasyon için laktatlı ringer (LR) ve serum fizyolojik (SF) kullanılmakta olup yapılan çalışmalarda her iki mayinin de PEP gelişimini azaltmada başarısı gösterilmiştir. Ancak literatürde henüz iki farklı mayi tedavisinin başa-baş kıyaslandığı bir çalışma mevcut değildir. Biz de bu çalışmamızda; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği ERCP Ünitesi' nde yapılan ERCP işlemlerinde komplikasyon gelişimini dikkate

arak hastaları randomize SF veya LR ile perioperatif agresif hidrate ettik ve bu mayilerin PEP gelişimini önlemede etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Pankreatobiliyer yolların tıkaçıcı, inflamatuvar ve neoplastik hastalık şüphesi durumlarını laparotomi yöntemleriyle incelenmekten kurtaran, yan görüşlü endoskop ile papilla vaterinin kanülasyonu sonrasında konvansiyonel radyografi kullanılarak safra yolları ve pankreatik kanalı görüntülemeyi amaçlayan ERCP; 1968 yılında McCune ve arkadaşlarınca denenmeye başlanmıştır (6). Bu tarihten sonra pankreas ve safra yolları hastalıklarına tanısıl yaklaşımda ERCP kullanılması ön plana çıkmıştır. Yaklaşık 6 yıl sonra, 1974 yılı mart ayında Alman Classen ve arkadaşları, mayıs ayında Japon Kawai ve arkadaşları tarafından endoskopik sfinkterotomi (EST) tanımlanmıştır (7, 8). Kanülasyonda zorlanıldığı durumlarda papillanın ön kesisini 1980 yılında ilk defa uygulayan Siegel olmuştur (9).

Papilla sfinkterotomi ve ön kesi teknikleri ile dilatasyon, taş çıkarılması, taş kırılması ve endoprotez yerleştirilmesi yöntemlerinin tanımlanması sonrasında ERCP' nin tedavi edici bir araç olarak kullanılması yaygınlaşmıştır (10). ERCP girişimlerinin beraberinde getirdiği kanama, pankreatit ve perforasyon gibi komplikasyonların olması ve ultrasound (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) gibi invaziv olmayan yöntemlerin yaygın kullanılması, ERCP' nin tanısıl kullanımını kısıtlamıştır (3, 11). Bu nedenle ERCP daha çok tedavi aracı olarak kullanılmaktadır.

2.1. ERCP ENDİKASYONLARI (12-15)

2.1.1. Tanısıl Endikasyonları

- Safra yollarında tıkanıklıktan şüphelenildiğinde
- Safra yolu veya pankreatik patoloji düşünüldüğünde
- Etiyolojisi bilinmeyen rekürren pankreatit atakları varlığında
- Kronik pankreatitte operasyon öncesi inceleme amacıyla
- Oddi sfinkter manometresi yapma amacıyla

- USG veya BT ile saptanamamış pankreatik psödokist olasılığı veya bilinen psödokistte operasyon öncesi inceleme amacıyla
- USG, BT ve MRCP ile tanı konulamamış ya da normal safra yolu saptanmış fakat pankreas tümörü düşündüren semptom ve bulgular saptandığında
- Safra yolu yaralanmasından şüphelenildiğinde

2.1.2. Tedavi Edici Endikasyonları

- Endoskopik sfinkterotomi
 - Kolanjit
 - Biliyer pankreatit
 - Koledok taşı
 - Papiller stenoz
 - Oddi sfinkter fonksiyon bozukluğu(SOD)
 - Koledokosel (distal koledoğun duvar içi kistik dilatasyonu)
 - Safra yolu ile ilişkili karaciğer kist hidatiği varlığında
 - Benign ve malign safra yolu darlıklarında stentleme veya balon dilatasyon öncesi
 - Endoskopik koledokoskopi yapabilmek için
 - Operasyondan sonra safra fistülü gelişmesi
 - Sump sendromu (koledoko-duodenostomi sonrası stoma ile papilla vateri arasında kalan koledok segmentinde safra çamuru veya duodenal içerik birikmesi)
- Stentleme
 - Benign darlıklara
 - Malign darlıklara
 - Safra fistülünde doğru akışı sağlamak için
 - Koledok taşlarının çıkarılamaması durumunda

- Balon dilatasyon (safra yolu darlıklarında)
- Nazo biliyer drenaj kateteri
 - Akut kolanjitin varlığında veya akut kolanjit önlenmesi amacıyla
 - Koledok taşını çözündürme amacıyla kimyasal madde infüzyonu için

2.2. ERCP' NİN ENDİKE OLMADIĞI DURUMLAR (12-15)

- Safra kesesi hastalığı düşünülüp, safra yolu patolojisine ait kanıt yoksa
- Karın ağrısı; safra yolu veya pankreas hastalığının objektif bulguları ile açıklanamıyorsa ve MRCP gibi invaziv olmayan metodlara ulaşılabiliriyorsa
- Kolesistektomi öncesinde safra yolunda darlık bulunmadığı durumda
- Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş pankreas tümöründe tedaviyi değiştirecek katkı beklenmiyorsa

2.3. ERCP KOMPLİKASYONLARI

Genel olarak ERCP bağımlı komplikasyonlar ikiye ayrılabilir,

1. Tüm endoskopik prosedürlere bağlı genel komplikasyonlar; oksijen desaturasyonu, ilaç alerjisi ve yan etkileri, kardiyopulmoner olaylar, kanama, perforasyon ve ölüm gibi
2. Pankreatobiliyer girişime sekonder spesifik komplikasyonlar; pankreatit, sepsis, kolanjit, hemoraji , duodenal perforasyon gibi

2.3.1. Kanama

ERCP' nin tanımlandığı yıllarda en çok korkulan komplikasyon kanama iken; gelişen teknikler ve tecrübe ile neredeyse görülmeyen bir komplikasyondur. Klinik olarak anlamlı kanama tanısız ERCP' de görülmezken, sfinkterotomi sonrası görülebilmektedir (16).

Endoskopi yapılmadan klinik olarak kanama bulgusu olması ama hemoglobinin düşüşünün 3 gr/dl' den az olması ve transfüzyon ihtiyacı olmaması, hafif kanama olarak tanımlanmıştır. Dört üniteden az transfüzyon ihtiyacı olması ve kanamanın anjiyografik girişim veya cerrahi gerektirmemesi; orta şiddette kanama, 5 ya da daha fazla ünite transfüzyon gerektirmesi, anjiyografik yaklaşım veya cerrahi gerektirmesi ise ciddi kanama olarak değerlendirilir (2). Yapılan 21 çalışmanın analizinde post-ERCP kanama insidansı %1,3 iken ciddi kanama insidansı ise %0,3 tespit edilmiştir (17).

Kanama için risk faktörleri ise; koagülopati varlığı, akut kolanjit, papiller stenoz, aspirin veya diğer nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımı, sfinkterotomiden önceki 72 saat içinde antikoagülan kullanımı ve düşük vaka sayısına sahip endoskopist olarak tespit edilmiştir (3, 18).

2.3.2. Pankreatit

Hastaların yaklaşık %75' inde post-ERCP amilaz yüksekliği tespit edilirken, akut pankreatit kliniği nadir görülmektedir (19). Buna rağmen akut pankreatit ERCP' nin en sık görülen ciddi komplikasyonudur (2, 3, 16, 20).

Patogenez

PEP, birçok faktörün tek başına veya birbiri üzerine kombine olması ile gelişebilir. Kanülasyonun zor olduğu durumlarda (21) uygulama uzamakta, girişimler tekrarlanmakta ve pankreatik kanala birden fazla enjeksiyon yapılmaktadır. Bu durum ampulla ve pankreatik kanalın mekanik hasarına sebep olmaktadır.

Elektrokoter, termal hasara bağlı pankreatik kanal ağzında ödem yapmakta ve pankreatik sekresyonun boşalmasını engelleyerek pankreatite neden olmaktadır (22).

Yoğun kontrast enjeksiyonları, pankreatik kanalın uç dallarındaki bezlere hidrostatik hasar vererek pankreatite neden olmaktadır (23). Aynı zamanda kontrast maddeler kimyasal ve alerjik hasara neden olmaktadır. Yapılan bir meta-analizde, çeşitli kontrast maddelerin değişken derecelerde pankreatit yaptığı görölmüştür (24).

Pankreatik kanal enjeksiyonları proteolitik enzimleri aktive ederek enzimatik hasar yapmaktadır. Bu şekilde pankreatit yaptığı in vivo ve in vitro çalışmalarında gösterilmiştir (25).

Çok destek görmese de kontamine endoskopi ve aksesuarları bakteriyel hasara neden olarak pankreatit yapmaktadır denilmiştir (26).

İnsidans

Yapılan birçok çalışma değerlendirildiğinde PEP insidansı %1,6 ile %15 arasında değişmektedir. Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğunun PEP insidansı %3 ile %5 arasında tespit edilmiştir (3, 4, 18, 27-31). Bazı çalışmalarda yüksek insidans saptanmasının nedeni olarak SOD olan hasta yoğunluğunun çokluğu düşünölmüştür. Toplamda 10997 hastayla yapılan 13 çalışmanın meta-analizinde SOD tespit edilen hastalarda PEP insidansı %10 iken; SOD olmayan hastalarda %4 tespit edilmiştir. SOD' un pankreatit riskini artırdığı belirtilmiştir (32).

Toplamda 7252 hastayla yapılan iki prospektif çalışmada, pankreatit oranı %2,6 bulunmuş, bunların %0,32' sinde ciddi pankreatit tespit edilmiştir. Yine 16855 hastayla yapılan 21 gözlemsel çalışmada 585 hastada(%3,5) PEP, 67 hastada(%0,4) ciddi pankreatit gelişmiştir ve benzer şekilde ciddi PEP insidansı düşüktür (17, 30, 33).

Randomize kontrollü 56 çalışmanın dahil edildiği 8857 hastada PEP ciddiyeti raporlanmış olup; sırasıyla %5,7 hafif şiddetli PEP, %2,6 orta şiddetli PEP ve %0,5 ciddi PEP tespit edilmiştir (34). Yüksek riskli hastalarda bu oranlar yükselmektedir.

Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar analiz edildiğinde, genel olarak aşağıdaki faktörlerin PEP riskini artırdığı görülmüştür (35-37):

Hasta bağımlı faktörler:

- Genç olması (çeşitli çalışmalarda yaş sınırı farklıdır.)
- Kadın cinsiyet
- Normal bilirubin seviyesi
- Tekrarlayan pankreatit öyküsü
- PEP öyküsü
- SOD

Operatör bağımlı faktörler:

- Yetersiz eğitim
- Tecrübe eksikliği

Tekniğe bağımlı faktörler:

- Zor kanülasyon
- Pankreatik kanala enjeksiyon yapılması
- Oddi sfinkter manometrisi
- Ön kesi sfinkterotomi
- Pankreatik sfinkterotomi
- Minor papilla sfinkterotomisi
- Biliyer balon sfinkteroplasti
- Ampullektomi

Bu risk faktörleri arasında PEP için yüksek risk öngörenler ise; endoskopist tecrübesizliği, yaş, SOD, zor kanülasyon, pankreatik kanala yapılan enjeksiyonlar ve tanısal olana göre daha riskli olan tedavi edici ERCP girişimidir (4, 27, 38, 39). Risk faktörleri birbiri üzerine eklenebilir ve pankreatit riskini artırır. Bu nedenle risk faktörleri taşıyan hastalara ERCP yapmak daha dikkatli olmayı gerektirir.

Prospektif ve retrospektif çalışmalar; sedasyon dikkatli yapıldığında, 80 yaş ve üstü hastalarda ERCP' nin güvenle yapılabilir olduğunu ve bu hastaların daha az PEP riski taşıdığını göstermiştir (40, 41).

Üzerine daha fazla çalışma gerektiren ve rolleri net açıklanamayan ancak PEP riskini değiştirebilen faktörler ise;

sigara,

obezite,

hipotansiyon,

ilaçlar (ARB'ler, östrojen, azatiopurin, valproat, mesalazin, morfin türevleri, prednizon),

pankreatit öyküsü,

malign hastalarda metal stent kullanımı,

ortak safra kanalında taş bulunması,

sfinkterotom telinin uzunluğu,

kronik karaciğer hastalığı,

verilen kontrastın tipi,

billroth 2 gastrektomili hasta,

divertikül kenarında papilla,

acil girişimler,

ERCP sırasında hipotansiyon,

olarak sayılabilir (3, 24, 42-52).

Klinik Değerlendirme

PEP' e bağlı klinik bulgular akut pankreatit bulgularına benzerdir. Bu bulgular; epigastrik ve sağ üst kadranda veya sırta yayılan kuşak tarzında karın ağrısı, palpe edilince abdominal gerginlik ve hassasiyet, amilaz ve lipaz seviyesinin yükselmesi olarak sayılabilir.

Konsensus(2) tanımına göre PEP üç gruba ayrılır:

Hafif: İşlemden 24 saat sonra serum amilazının normalin üst seviyesinin en az 3 katı olması,

Orta: 4-10 gün yatış gerektirmesi,

Ciddi: 10 günden fazla yatış gerektirmesi, hemorajik pankreatit olması, flegmon veya psödokist olması, perkütan drenaj veya cerrahi girişim gerektirmesi,

Tanı

Günümüzde ayaktan hastalara sıklıkla ERCP yapıldığından PEP erken tanısı koymak önemli hale gelmiştir (53). Klinik bulgular, semptomlar ile yüksek amilaz ve lipaz seviyelerine göre PEP tanısı kolaylıkla konulabilirken; hiperamilazemisi olup ağrısı olmayan birçok hastaya tanıyı kesinleştirmek için BT çekilmektedir (54). Araştırmalara göre post-ERCP hastaların %75' inde amilaz yüksek seyrederken sadece %5' inde pankreatit tespit edilmiştir (19). Bu nedenle gereksiz tetkikten kaçınmak için bulgu ve semptomlar pankreatit düşündürürse amilaz ve lipaz düzeyleri görülmelidir.

Pankreatit olan hastalarda amilaz yükselmesinin hızı ve derecesinin fazla olması, PEP hastalarını diğer karın ağrısı kliniklerinden ayırabilmektedir. Yapılan bir çalışmada; işlemde 2 saat sonra, amilaz ve lipaz değerleri sırasıyla 276 U/L ve 1000 U/L' nin altında ise %97 ve %98 oranlarda PEP' i ekarte ettirmiş ve yine diğer çalışmalarda normalin üst değerinin 5 katı ve üzeri amilaz değerine sahip hastalarda PEP tanısı koydurmuştur (55, 56). Toplamda 1149 hastayla yapılmış iki prospektif çalışmada, post-ERCP 4. saatte bakılan amilaz değerleri PEP' i tahmin ettirmede kullanışlı bir sınır değer olarak bulunmuştur (57, 58).

PEP erken tanısında başka markerlar da kullanılmıştır. Serum ve idrar tripsinojen seviyelerine bakmanın; PEP tahmininde duyarlılığı %93, spesifitesi %91 bulunmuştur (59). Bir çalışmada da PEP ciddiyetini belirlemede marker olarak C-reaktif protein ve interlökin-6 kullanılabileceği belirtilmiştir (60).

Ayırıcı Tanı

PEP dışında abdominal ağrıya sebep olabilecek nedenler arasında; işleme bağlı bağırsaklara verilen gaz ve perforasyon da düşünölmelidir.

Hastaya gaz insuflasyonu sonrası karın ağrısı PEP ağrısına göre daha hafiftir ve amilaz değerleri normal veya yüksek olabilir. Ancak akut dönemde amilaz ve lipaz değerlerinin yanlış negatif bulunabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle PEP şüphesi devam ediyorsa testleri ERCP' den 4 saat sonra tekrarlamak gerekir.

Perforasyon olan hastalarda ise yaygın karın ağrısı, karında distansiyon, abdominal gerginlik, taşikardi, ateş ve lökositoz görülür. Bu klinik yansımaların gecikebileceği, ortaya çıkma zamanlamasının değişebileceği unutulmamalı ve pankreatit ile süperpoze olabileceği akılda tutulmalıdır. Perforasyondan şüphelenilirse karın içi intra/retroperitoneal serbest hava araştırılmalıdır.

Tedavi

Birçok PEP kliniği hafif olduğundan genellikle intravenöz hidrasyon ve barsak dinlendirme için hastanın kısa süreli gözlem altında tutulması yeterlidir. Ciddi pankreatit gelişen hastalarda ise parenteral beslenme ve konservatif tedavi ile uzun süreli hastaneye yatışlar hatta yoğun bakım takibi gerekebilir (2, 3). PEP tedavisi akut pankreatit tedavisinden farksızdır.

Biliyer nedeni pankreatit olan hastalarda ERCP sonrası biliyer drenajın sağlanamadığı düşünölsürse re-ERCP ile uygun drenaj sağlanmaya çalışılmadır. Sfinkterotomi yapılan hastanın kliniği 24 saat içinde bozulursa BT ile perforasyon araştırılmalı, tespiti durumunda cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir (61, 62).

Önleme

Hastaların taşıdığı risklere göre %10-15' lere yükselen PEP insidansını azaltmak, araştırmacılar için ilgi kaynağı olmuştur. Bu sebeple farmakolojik profilaksi ve ERCP tekniklerini geliştirme üzerine gidilmiştir.

Avrupa gastrointestinal endoskopi derneğinin 2014 yılında yayınladığı kılavuzda PEP' i önlemek için işlem öncesinde veya sonrasında NSAİİ kullanımının riski düşürdüğü vurgulanmıştır (63). Bu konuda birçok araştırma yapılmış fakat PEP' i önlemenin en önemli yöntemi hala ERCP tekniğine dikkat edilmesi gerekliliğidir (64-66).

Aşağıdaki yaklaşımlar PEP' i önlemek için uygulanmaktadır:

- Tanısal ERCP yerine uygunsa MRCP, endoskopik USG gibi daha az girişimsel metodları kullanmak
- Kanülasyon girişimi sayısını azaltmak
- Endoskopist ve asistanlarının doğru eğitimi ve uzmanlığı
- Endoskopi ünitesinin yeterliliğini sürdürmesi ve bireysel endoskopistlerin tecrübe kazanması için yeterli vaka hacmi
- Pankreatik kanal değerlendirilmeyecekse safra kanalının selektif kanülasyonunu yapmak
- Pankreatik kanala kontrast enjeksiyonunu en aza indirmek
- Pankreatit ile karıştırılabilen işlem sonrası karın ağrısını en aza indirmek için lüminal havalanmayı karbondioksit ile sağlamak
- Derin biliyer kanülasyon yapılacaksa tel kılavuzlu teknikler kullanmak
- Biliyer kanülasyon için pankreatik kılavuz tel kullanılan hastalara profilaktik pankreatik stent yerleştirmek
- PEP için yüksek risk taşıyanlara profilaktik pankreatik stent yerleştirmek
- Elektrokoter ile sfinkterotomi yaparken dikkatli olmak
- Oddi sfinkter manometresi yapılacak hastalar için mikro kateter kullanmak
- Eş zamanlı aspirasyon yapabilen modifiye üç lümenli perfüzyon kateteri kullanmak
- SOD' u tespit etmek için oddi sfinkteri manometresi yerine invaziv olmayan sekretinle uyarılan MRCP yapmak

- Ön kesi sfinkterotomileri standart kanülasyon tekniklerinde uzman endoskopistler tarafından uygulanmalıdır
- Yüksek riskli hastalar için özel spesifik işlemlerde uzmanlaşmış ERCP merkezlerine yönlendirmeyi düşünmek

Önleyici Tedbirlerin Etkinliği:

A. Endoskopik Teknikler:

PEP gelişiminde önemli faktörlerden birisidir. Endoskopik manevralarla bazı yüksek riskli hastalarda PEP gelişimi düşürülebilir.

❖ Kanülasyon

Radyo-opak ve distal işaretli kateterler, hidrofilik materyal ile kaplanmış kılavuz teller ve çift lümenli sfinkterotomlar kanülasyonu kolaylaştırarak PEP riskini azaltabilirler. Yapılan çalışmalarda bu enstrümanların standart kanülasyona üstünlükleri tespit edilmiştir ancak pankreatiti önlemedeki etkinlikleri kesinleştirilememiştir (67).

Prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarında kılavuz tel tekniğinin etkisi araştırılmıştır. Birçoğunda kanülasyon başarısının arttığı gösterilmiş ancak bazı çalışmalarda PEP insidansını azalttığı gösterilememiştir (5, 36, 68-73). Prospektif randomize çalışmanın birinde SOD' dan şüphelenilen hastalarda kılavuz tel tekniğinin PEP' i önlemediği belirlenmiştir (72). Toplamda 274 hastayla yapılan prospektif randomize bir çalışmada, çift kılavuz tel tekniğinin tekrarlanan tek kılavuz tel tekniğine göre safra yolu kanülasyonunu kolaylaştırmadığı ve PEP insidansını azaltmadığı görülmüştür (74).

Toplamda 1249 hastayla yapılan prospektif bir çalışmada kanülasyon tekniklerinin PEP oranları arasında fark bulunamamıştır. Çok değişkenli analizlerde 10' dan fazla kanülasyon denemesinin, ana pankreatik kanala kanülasyon veya opasifikasyon olmasının, SOD şüphesinin ve ön kesi sfinkterotomisinin PEP ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (36).

Safra yoluna erişmek için sfinkterotom kılavuz tel üzerinden ilerletilebilir. Bu teknik üzerine iki geniş çalışma yapılmış ve PEP riskinin standart kanülasyon tekniklerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (75, 76).

❖ Elektrokoter

Sfinkterotomi için kullanılan elektrokoter tipi PEP riskinde değişik sonuçlar doğurmuştur. Yapılan bir çalışmada saf kesme akımı, harmanlanmış kesme akımına göre daha az (%3,5' a %12) pankreatit yapmıştır (77). Yapılan diğer bir randomize çalışma ve 804 hastalı 4 çalışmanın meta-analizinde iki kesme akımı arasında pankreatit açısından anlamlı fark bulunamamıştır (78, 79).

Yine bipolar elektrokoterin monopolar elektrokotere göre (%0, %12) pankreatit insidansı düşüktür (80).

Doku direncine göre akım yoğunluğunu ve karışımını otomatik olarak değiştiren elektrokoter ünitelerinde PEP riskinin düşeceği tahmin edilerek retrospektif ve randomize yapılan iki geniş çalışmada PEP' i düşürme üzerine ek fayda sağlanamamıştır (81, 82).

❖ Pankreatik Stent

Hastada bilinen veya şüphelenilen (genelde ortak safra kanalı <5mm) SOD varsa, hastaya pankreatik sfinkterotomi, pankreatik endoterapi veya ön kesi sfinkterotomi yapılmışsa PEP' i önlemek için pankreatik stent veya nazobilyer katater takılmaktadır.

Pankreatik stent takılmasındaki tecrübe eksikliği ve takarken yapılacak hatalarda PEP riskinin artması; İngiltere' de yapılan bir çalışmada endoskopistlerin %48' inin hiç pankreatik stent kullanmama gerekçeleri olarak sunulmuştur (83). Bu tekniğin güvenliği ve etkinliğinin ispatlanması için geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır ancak deneyimli endoskopistler dışında uygulamanın azlığı çalışmaları kısıtlamaktadır.

B. Farmakolojik Profilaksi:

PEP' i önlemek için üzerine çalışma yapılmış birçok ilaç vardır. Bu ilaçlar aşağıda gruplara ayrılmış şekilde tablo 2. 1' de belirtilmektedir.

Tablo 2.1: Profilaksi için Kullanılan İlaçlar ve Mekanizmaları (Ankara, 2017)

Varsayılan Etki Mekanizması	İlaçlar
Pankreas sekresyonu inhibitörleri	Somatostatin
	Oktreotid
	Glukagon
	Kalsitonin
Proteaz aktivasyon inhibitörleri	Aproinin
	Gabeksat mesilat
	C1-esteraz inhibitörü
	Heparinler
	Ulinastatin
	Nafamostat mesilat
	Magnezyum sülfat
Oddi sfinkter tonusunu azaltan ajanlar	Nifedipin
	Nitrogliserin
	Botulinyum toksini
	Lidokain
Oddi sfinkter tonusunu azaltan ve Pankreas sekresyonu inhibisyonu yapan ajan	Sekretin
Antimikrobiyal ajanlar	Antibiyotikler
Steroid anti-inflamatuvar ajanlar	Glukokortikoidler
Steroid olmayan anti-inflamatuvar ajanlar	Diklofenak
	İndometazin
	Valdekoksib
Diğer anti-inflamatuvar ajanlar	Allopurinol
	Epinefrin

	İnterlökin-10
	Pentoksifilin
	Platelet aktive edici faktör
	Semapimod
	Aprepitant
	Risperidon
Anti-oksidanlar	Beta-karoten
	Asetilsistein
	Sodyum selenit
Anti-metabolitler	5-florourasil

Günümüzde sadece rektal uygulanan NSAİİ'lerin PEP insidansını düşürdüğü gösterilebilmiştir (84-88). Prosedürden sonraki hızlı etkinlikleri, prosedür öncesi uygulanması gereken diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında bir avantajdır. Çünkü PEP risklerinin birçoğu ERCP sırasında saptanır.

❖ NSAİİ

Uygulama yöntemlerine göre çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Ancak literatür tarandığında PEP profilaksisi için özellikle yüksek riskli hastalarda rektal NSAİİ verilmesinin; oral, intravenöz, intramüsküler ve intraduodenal verilmesine göre daha faydalı olduğu görülecektir. Avrupa gastrointestinal endoskopi derneği kılavuzunda, PEP' i önlemede rektal NSAİİ kullanmayı önermektedir (63).

➤ Rektal NSAİİ:

Toplamda 2269 hastalı 9 meta-analiz incelendiğinde; indometazin veya diklofenak, ERCP öncesi veya hemen sonrasında tek doz rektal yolla uygulandığında PEP sıklığını azalttığı gösterilmiştir (84-86, 89-94). Hatta bu çalışmaların birçoğunda NSAİİ profilaksisinin yüksek riskli hastalarda hem orta hem şiddetli PEP' i azalttığı tespit edilmiştir (89-94). Bu meta-analizlerin bazısında profilaktik rektal NSAİİ kullanılmasıyla 11 ile 17 hastadan birinde pankreatitin önlendiği istatistiği bile verilmiştir (86, 89-91).

Değerlendirilmesi için 10 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise rektal yolla verilen diklofenak, indometazin veya valdekoksibin PEP insidansını düşürdüğü ancak bu NSAİİ'lerin oral, intramüsküler, intravenöz veya intraduodenal uygulamalarının PEP riskini azaltmadığı tespit edilmiştir (85).

Bu meta-analizlerden sonra yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmanın birinde; 665 hastaya 100 mg rektal indometazin, ERCP öncesi verilmiş ve plaseboya göre ne hiperamilazemiye ne de PEP' i azaltmadığı görülmüştür (95). Diğer bir çalışmada 144 yüksek riskli hastaya post-ERCP 100 mg rektal diklofenak verilmiş, ilaç verilmeyen kontrol grubuna göre daha fazla PEP tespit edilmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (96).

➤ **Oral ve intraduodenal verilen NSAİİ:**

Yüksek riskli 207 hastalı bir prospektif randomize çift kör çalışmada profilaktik 50 mg oral diklofenak uygulaması etkisiz bulunmuştur (97). Bir diğer çalışmada, 216 yüksek riskli hastada plasebo ve NSAİİ ile kombinasyon grubu(udenafil: sfinkter oddi relaksanı ve aseklofenak) PEP açısından karşılaştırılmış ve NSAİİ kombinasyonu etkisiz bulunmuştur (98).

İnaduodenal indometazin infuzyon yapılarak PEP' i önleme üzerine etkisi araştırılan 117 hastalı bir randomize çalışmada, PEP oranı indometazin grubunda daha yüksek çıkmıştır (%16'ya %4,9, p=0,067 [99]).

➤ **İntramüsküler ve intravenöz NSAİİ:**

Bir randomize çalışmada 80 hastaya post-ERCP 75 mg intramüsküler diklofenak uygulanmış ve SOD olmayan hastalarda PEP oranını düşürdüğü görülmüştür (100). Diğer bir 380 hastalı randomize çalışmada, 90 mg intramüsküler diklofenak uygulaması PEP' i önlemede plasebodan farksız çıkmıştır (101).

İntravenöz valdekoksib(cox-2 inhibitörü) ile yapılan 380 hastalı bir randomize çalışmada; PEP oranları karşılaştırılan diğer plasebo ve transdermal gliseril nitrat grupları ile aynı çıkmıştır (102).

❖ Etkisi Muhtemel İlaçlar

Somatostatin: Bir çok araştırma değerlendirildiğinde somatostatinin post-ERCP hiperamilazemiye düşürdüğü gösterilirken, ağrı üzerine etkisi gösterilememiştir. Toplamda 9 yüksek kalitede çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde PEP' i önlemede hem kısa dönem infüzyon(<6 saat) ile hem de uzun dönem infüzyon(>12 saat) ile somatostatinin etkisiz bulunmuştur (103). Toplamda 2869 hasta ile yapılan 11 randomize çalışmanın meta-analizinde, PEP' i önlemede kısa dönem somatostatin uygulaması etkisiz bulunurken; tek bolus veya uzun dönem somatostatin infüze edilmesi faydalı bulunmuştur (104).

Oktreotid: Uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotitin post-ERCP yüksek amilaz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiş ancak PEP' i önlemede yararı gösterilememiştir (105). İki meta-analizde oktreotitin yararı açıkça gösterilemezken; bir diğerinde 0,5 mg dozun üzerinde uygulandığında etkili olacağı belirtilmiştir (106-108).

Proteaz Aktivasyon İnhibitörleri: Proteolitik enzimlerin aktive olmasının PEP' i tetiklediği düşünülerek bu ilaçlar üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bu grupta en çok çalışılan ilaçlar gabeksat mesilat, nafamostat mesilat ve ulinastatin olmuştur. Toplamda 18 çalışmanın katıldığı 4966 hastanın meta-analizinde, proteaz inhibitörü kullanmanın az da olsa yararı gösterilmiştir (109). Yine 2956 hastayla yapılmış 7 randomize çalışmanın analizinde nafamostat mesilatın PEP insidansını azalttığı belirlenmiştir (110). Yüksek kaliteli 26 çalışmanın meta-analizinde gabeksat mesilat ve ulinastatine göre nafamostat mesilat, NSAİİ' ler gibi PEP riskinde azalmayla ilişkili bulunmuştur (94). PEP' in önlenmesinde; gabeksat mesilat ve ulinastatinin yararının gösterildiği, yararının gösterilemediği, yararının gösterildiği fakat birbirlerine üstünlüklerinin netleştirilemediği meta-analizler de yapılmıştır (103, 111, 112).

❖ Muhtemel İnefektif ve Sonuçları Yetersiz İlaçlar

PEP profilaksisi için üzerine çalışmalar yapılmış ancak yeterli sayıda hasta toplanamamış, etkisi kesin olarak gösterilememiş ve etkisiz olan ilaçlar da vardır:

Allopurinol, antibiyotikler, antimetabolitler, antioksidanlar, kortikosteroidler, apreptant, botulinyum toksini, C1-inhibitörü, kalsitonin, glukagon, heparin türevleri, interlökin-10, magnezyum sülfat, nifedipin, nitratlar, pentoksifilin, platelet-aktivatör faktör, risperidon, sekretin, semapimod, topikal epinefrin, topikal lidokain...

❖ Agresif Hidrasyon

Klinik olarak akut pankreatit profilaksisi ve tedavisi sırasında agresif hidrasyon yapmanın yararı açıktır. Hidrasyon için LR ve SF yaygın olarak kullanılmış, bunların etkinlikleri gösterilmeye çalışılmıştır (113, 114). Bilim dünyası bu savı ERCP' nin en sık komplikasyonunu olan pankreatiti önlemek üzere kullanmak istemiştir. Bu nedenle üzerinde çalışılmış diğer bir farmakolojik PEP profilaksisi ise işlem öncesi, işlem sırası ve sonrasında yoğun hidrasyon yapmaktır.

Risk faktörleri açısından iki grubun da benzer olduğu, agresif hidrasyon yapılan gruba 3cc/kg/saat işlem sırasında, 20cc/kg işlemden hemen sonra ve devamında 8 saat boyunca 3cc/kg/saat'ten LR verildiği, kontrol grubuna ise işlem sırasında ve işlem sonrası 8 saat boyunca 1,5cc/kg/saat'ten LR verildiği, 62 hastanın dahil edildiği bir randomize çalışmada standart hidrasyon yapılan gruba göre agresif hidrasyon grubunda daha az (%17'ya %0) PEP gelişmiştir. Agresif hidrasyon alan hastalarda yüklenme bulgusunun olmadığı belirtilmiştir (115). Bu çalışmanın sadece yatan hastalarda uygulanabilmesi maliyet etkin bulunmamış ve işlemden sonraki 24 saatte devam eden enzim yüksekliğinin net değerlendirilmemesi kısıtlılık olarak görülmüştür (116).

İki retrospektif gözlem çalışması yoğun hidrasyon stratejisini destekler sonuçlara erişmiştir (117, 118). ERCP sırasında hipotansiyon gelişmesinin ve IV hidrasyonun PEP riskiyle ilişkisine bakılan bir vaka kontrol çalışmasında; işlem sırasında gelişen hipotansiyonun PEP' i artırmadığı, aksine IV hidrasyonun artırılmasının PEP riskini artırdığı tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (119).

Randomize çift kör 150 hastayla yapılmış bir çalışmada, LR ile agresif hidrasyon ve normal hidrasyon alan post-ERCP hastaları izlenmiş; agresif hidrasyon alan grupta daha az PEP gelişmiş (%22,7 ile %5,3, p=0,002), daha az pankreatik ağrı ve hiperamilazemi saptanmıştır (120). Toplamda 510 hastayla yapılan diğer bir randomize çift kör çalışmada, LR ile agresif hidrate edilen grup normal hidrasyon grubuna göre daha az PEP geliştirmiştir (%4,3'e %9,8, p=0,016). Orta ve ciddi pankreatit yine agresif hidrate edilen grupta anlamlı olarak düşük (%0,4'e %2, p=0,04) bulunmuştur (121).

Toplamda 7 randomize kontrollü çalışmayla yapılan 1047 hasta sayılı bir meta-analizde ise 9 saatte en az 3500cc LR' li agresif hidrasyon ile <2000cc hidrasyon karşılaştırıldığında PEP insidansı, pankreatik ağrı ve hiperamilazemi agresif hidrasyon yapılan grupta daha düşük bulunmuştur (122).

ERCP yapılan 192 hastanın dahil edildiği prospektif çift kör randomize bir çalışmada indometazin ve LR ile hidrate edilen hastalar ile SF verilen grup karşılaştırılmış, PEP insidansı indometazin ve LR grubunda daha düşük çıkmıştır (123). Aynı çalışmada LR+indometazin ile SF+indometazin karşılaştırılmış ve PEP insidansı SF grubunda fazla bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

2.3.3. Perforasyon

Post-ERCP perforasyon en korkulan komplikasyondan biridir. Kabaca 4 alt tiplendirme yapılmıştır (124):

- Tip I: Serbest barsak duvarı perforasyonu
- Tip II: Periampuller hasara bağlı retroperitoneal duodenal perforasyon
- Tip III: Safra veya pankreatik kanal perforasyonu
- Tip IV: Tek başına retroperitoneal hava

En sık görülen perforasyon, tip 2; retroperitoneal duodenal perforasyondur (125, 126). Eski serilerin yer aldığı Konsensus'ta %0,5 ile 2,1 arasında sfinkterotomi

sonrası perforasyon saptanmıştır (2). Toplamda 16855 hastanın değerlendirildiği 21 çalışmalı bir analizde %0,6 perforasyon saptanmıştır (17).

Perforasyon riskini artıran hasta ilişkili risk faktörleri; SOD, anormal gastrointestinal anatomi, gastrektomi, pankreatikoduodenektomi, situs inversus, ortak safra kanalı dilatasyonu, kalibresi küçük safra kanalı ve peripapiller divertikül bulunmasıdır. Perforasyonun işlem ilişkili risk faktörleri ise ön kesi sfinkterotomisi, geniş sfinkterotomiler, sfinkterotomi performansı, işlem süresinin uzaması, biliyer darlıkların dilatasyonu ve derin kanülasyondur (124, 127).

Tüm perfore hastalar; aç bırakılmalı, hidrate edilmeli, nazogastrik tüp ile dekomprese edilmeli ve IV antibiyotikler verilmelidir. Tip 1 perforasyon hemen farkedilirse endoskopik olarak tedavi edilebilirken, tip 2 ve 3 perforasyon genellikle cerrahi tedavi gerektirir. Tip 4 perforasyon, hasta asemptomatik ise herhangi bir girişim gerektirmez (128).

2.3.4. Enfeksiyon:

ERCP işlemi sırasında ve sonrasında gelişebilecek enfeksiyonlar; bakteriyemi, akut kolesistit, asendan kolanjit, pankreas enfekte psödokisti ve bakteriyel peritonitlerdir.

Periprocedural bakteriyemilerin orofarengeal flora kaynaklı minor endoskopik travmaya sekonder geliştiği düşünülmektedir. Tanısal işlemlerde %15' lere, terapötik işlemlerde %27' lere kadar çıkmakta ancak klinik olarak önemsizdir ve profilaksi gerektirmez (129).

ERCP sonrasında enfekte biliyer sistemin tamamlanmayan drenajı sonrası gelişen staz ve enfeksiyon asendan kolanjite neden olmaktadır. Çalışmalarda sıklığı %1 ile %2,2 arasında rapor edilmiştir (17, 130). Eksik veya başarısız biliyer drenaj dışında; perkütan-endoskopik prosedürlerin kombine kullanımı, malign darlıklara stent yerleştirme, sarılık ve vaka hacminin düşük olması diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (3, 27). Antibiyotiklerin yanında safra yollarının dekompresyonunun sağlanması tedavi edicidir.

Sistik kanalın safra taşı, malignite ve endoprotezlere bağı enfekte darlıkları veya yetersiz boşalan safra kesesine steril olmayan kontrast madde verilmesi, ERCP sonrası akut kolesistite neden olmaktadır. Birçok çalışmada %0,5 ve altında bir sıklığı olduğı belirtilmektedir (3, 18, 27). ERCP sonrası şüphelenilen hastalarda sağ üst kadrans hassasiyeti ve ağrısı vardır. USG veya BT' de safra kesesi duvar kalınlığı artışı ve perikolesistik sıvı tespit edilir.

Amerika' da yapılan bir çalışmada ERCP yapılmış 1930 sirozlu hastayla, diğers endoskopik işlemlere alınmış sirozlu hastalar karşılaştırılmış; ERCP yapılan grupta daha fazla bakteriyel peritonit saptanmıştır (%1,1' e %2,2; p<0,005, [131]).

2.3.5. Diğers Nadir Komplikasyonlar

Aspirasyon, hipoksemi, disritmi ve kardiyak arest gibi kardiyopulmoner ve sedasyon bağımlı komplikasyonlar; altta yatan kronik veya bilinmeyen kalp veya akciğers hastalığı olan yaşlılarda, seyrek de olsa görülebilmektedir (132).

Diğers çok nadir olan komplikasyonlar ise kontrast alerjisi, duodenal pnömatozis, duodenal hematoma, portal venede hava, hava embolisi, ölüm, ileus(özellikle 25 mm' den büyük taşlar yavaş seyirli ileus yapabilir), antibiyotik ile ilişkili ishal, karaciğersde apse oluşumu, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperitonum, kolon divertikül perforasyonu, tedavi edici cihazların sıkışması ve ağız, özefagus, mide ve barsakta travmatik yaralanmalara neden olması vb. komplikasyonlardır.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma Mayıs 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ERCP ünitesinde, işleme uygun olup ERCP yapılan hastaların prospektif olarak değerlendirilmesi şeklinde yapıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye, gastroenteroloji polikliniği ve acil servisine başvuran veya dış merkezden yönlendirilen; fizik muayene, biyokimya değerleri ve noninvaziv tetkikler sonucunda ERCP endikasyonu konularak, ERCP yapılması planlanan hastaların bilgileri alındı.

USG, BT ya da MRCP gibi non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden biriyle ERCP endikasyonu olan, naiv papillası olan, normal gastrointestinal anatomiye sahip olan, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde yatarak takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Benign-malign safra yolu darlıklarından şüphelenilen, akut pankreatiti olan, periampuller tümör saptanan ve bu nedenle ileri tetkik için işlemi sonlandırılan, kolesistektomi sonrası safra kaçağından şüphelenilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. ERCP öncesinde; Billroth II ve benzeri operasyonu geçirenler, koledokolitiazis ya da diğer tanılar nedeniyle sfinkterotomi veya ön kesi yapılmış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dış merkezde yatarak tedavi gören, işlem sonrasında klinik ve biyokimyasal takibi mümkün olmayan hastalar ve ERCP sırasında biliyer açılım anomalisi olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Vakaların; cinsiyet, yaş, endikasyon, papilla kanülasyonu için uygulanan teknik, kanülasyon süresi, işlem süresi, koledok ve koledoktan çıkarılan taş çapı, işlem sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar, hasta yatış süresi, PEP profilaksisi için kullanılan mayi çeşidi, profilaksi veya komplikasyonlar nedeniyle

kullanılan antibiyoterapi, işlem öncesi ve sonrası labaratuvar bulguları gibi bilgileri kaydedildi.

3.2. ERCP İŞLEMİ

Hastalardan işlem öncesi "hasta aydınlatılmış onamı" alındı. Hastalar deneyimli bir gastroenterolog tarafından ERCP endikasyonu açısından ve anestezi tarafından anestezi uygunluğu bakımından yeniden değerlendirildi.

İşlem öncesi %10' luk ksilokain ile boğaz anestezisi uygulandı ve 1-2 mg midazolam IV puşe sonrası, 1-2 mg/kg propofol IV puşe yapıldıktan sonra 75 mcg/kg/dk dozunda propofol infüzyonu ile derin sedasyon sağlandı. İşlem boyunca kalp ritmi, tansiyon ve oksijen saturasyonu monitorize edildi.

ERCP işlemi tek başına 1000' den fazla ERCP tecrübesi olan ve son bir yılda günlük en az 3 ERCP işlemi yapan bir endoskopist tarafından, başka bir gastroenterolog eşliğinde yapıldı. İşlemler skopi altında 4.2 mm aksesuar kanal çaplı FUJINON® ED 530 XT (Fujinon®, Japan) duodenoskoplarla, standart teknik kullanılarak gerçekleştirildi. Papilla vateri bulunduktan sonra papillanın durumu değerlendirildi. Üç lümenli sfinkterotom (Anrei Medical, China) ile standart sfinkterotomi yapıldı. Kılavuz tel olarak 0.035 inç AGS Guide Wire (AGS Medtech, China) kullanıldı. İğneli papillatom Erdamed Needle Knife (Erdamed, Türkiye) ile ön kesiler yapıldı.

Papiller orifise kanül ucunun girişinden sonra 5 saniye veya daha uzun süre geçmesi kanülasyon için bir teşebbüs olarak kabul edildi. Kanülasyon süresi ve teşebbüs sayısı kaydedildi. Koledok çapı ERCP filminden distal ortak safra kanalının çapı ölçülerek hesaplandı. Sfinkterotomi ve ön kesi işleminde 35 Watt kesi, 5 Watt koagülasyona ayarlı Üzümcü EK 250 ve EK 410 (Üzümcü, Türkiye) elektrokoter kullanıldı.

İşlem esnasında oluşan barsak kontraksiyonlarını azaltmak için Hiyosin-N-butil bromür ampul kullanıldı. Kontrast madde olarak iodiksanol 25 mg l/ml' den %50 sulandırılarak kullanıldı. Hastaların işlem süreleri kaydedildi.

3.3. PROTOKOL

Komplikasyonlar açısından değerlendirilen ve vital bulguları kontrol edilen hastalar; yatan hasta servislerinden ERCP ünitesine gönderilmeden önce, randomize olarak LR veya SF sıvılarından biri ile hidrate edilmek üzere hazırlandı. Her bir mayi ERCP ünitesindeki gastroenteroloji yardımcı personeli tarafınca, aşağıdaki protokole göre hastalara verildi.

- İşlem sırasında 3cc/kg/saat' ten,
- İşlemden hemen sonra bolus olarak 20cc/kg' dan,
- İşlemden sonra 8 saat boyunca 3cc/kg/saat' ten (115),

İşlem bitiminde anestezi tarafınca değerlendirilen hastalar yattıkları servislere yönlendirildi. Bu servislerde 3 cc/kg/saat' ten sıvıları verilmeye devam edildi.

3.4. KOMPLİKASYONLARIN DEğERLENDİRİLMESİ

İşlem esnasında görülen kanamalar 3 gruba ayrıldı. Kendiliğinden duranlar önemsiz kanamalar olarak not edildi. Biliyer balon (Anrei Medical, China) ile kompresyon uygulananlar sızdırır tarzda kanama olarak kaydedildi. Kanamanın durduğu görülünce işleme son verildi. Balon kompresyonu ile durmayan ve adrenalın enjeksiyonu, heater ya da klips uygulaması gerektiren kanamalar ise tedavi gerektirir kanama olarak kabul edildi. Duodenal perforasyon tanısı; işlem esnasında lümen dışına kontrast madde kaçması ya da pnömoperitonyum saptanması ile konuldu.

3.5. İŞLEM SONRASI TAKİP

Hastalar ERCP işleminin içeriğini bilmeyen tarafsız bir asistan tarafından yakın takip edildi. İşlem sonrası hastaların yakınmaları kaydedildi. Post-ERCP gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın klinik izlem yapıldı. 24 saatten uzun süren karın ağrısı olan ve 24 saat sonrası amilaz değeri hala normalin 3 katından fazla olan hastalar PEP tanısı aldı (2). Yine konsensus kriterlerine uygun olarak

hastalar hafif, orta ve şiddetli PEP olarak sınıflandırıldı. İşlem sonrası kanama bulgusu gözlenip klinik takipte hemoglobin değeri 2 g/dl' den fazla düşen hastalar hafif kanama olarak kabul edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastalardan elde edilen bilgiler “SPSS 22.0 for Windows” Statistical Package for the Social Sciences programına aktarıldı. Bu program kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapıldı. Normal dağılım varsayımını sağlayan bağımsız gruplarda T-testi uygulandı. Normal dağılım varsayımını sağlamayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerde ki-kare testi uygulandı. 2x2 düzeni için gözelerdeki beklenen değere göre Fisher ya da Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösterenlerde ortalama(mean) ve standart sapma kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenlerde ortanca(median), en düşük(minimum) ve en yüksek(maksimum) değerler kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mayıs 2016 ile nisan 2017 arasında toplam 408 hastaya ERCP işlemi yapıldı.

Bu hastalardan;

- Teknik nedenlerle duodenuma geçilemeyen 3' ü,
- Billroth 2 operasyonu geçiren 4' ü,
- Daha önce ERCP uygulanan fistülotomili 36' sı, sfinkterotomili 112' si,
- Safra kaçağı ön tanısı olan 5' i,
- Malign tanısı olan 5' i,
- Akut pankreatiti olan 25' i,
- Başarısız işlem nedeniyle 20' si çalışma dışı bırakıldı.

Kalan naiv papillalı 198 başarılı kanülasyon sağlanan hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen vakaların demografik özellikleri tablo 4. 1' de belirtildi.

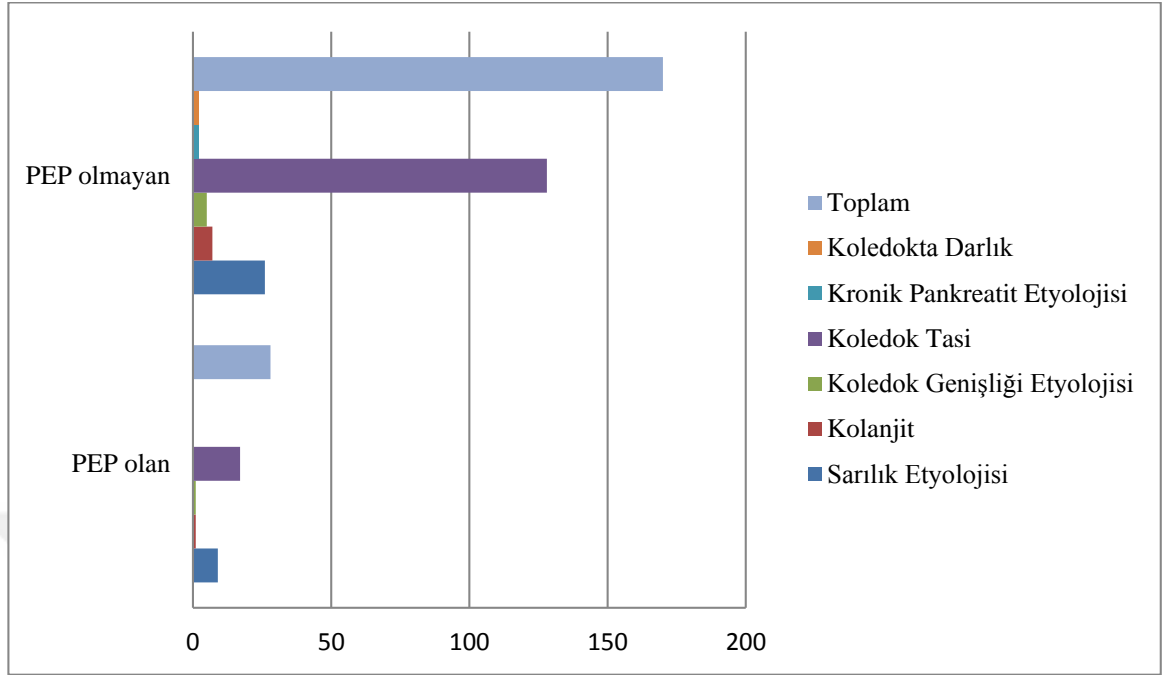
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri (Ankara, 2017)

Cinsiyet	Hasta Sayısı (%)	Yaş ± SS
<i>Erkek</i>	71 (35,9)	Ort. 64,80±14,60 (min.: 26 - maks.: 90)
<i>Kadın</i>	127 (64,1)	Ort. 60,49±18,98 (min.: 20 - maks.: 95)
Toplam	198 (100)	Ort. 61,57±18,19 (min.: 20 - maks.: 95)

Hastaların işlem öncesi hemoglobinleri ortalama 12,7±1,8(min. 7,7 , maks. 17,5) iken; post-ERCP hemoglobinleri ort. 12,1±1,5(min. 7,6 , maks. 15,3) idi. İşlem öncesi ortalama amilaz değerleri 89,2±70,8 iken, otomatik hesaplanan eGFR ortalama 76,9±26,1 olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ERCP endikasyonları şekil 4. 1' de gösterildi. Endikasyonlar arasında koledokolitiazis, kolanjit ve sarılık etyolojisi araştırılması büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Şekil 4.1: ERCP Endikasyonları



Hastaların tümünde papilla duodenum 2. kıtadaydı. Hastaların 43' ünün papillası divertiküler yapıyla ilişkiliydi. Bunlardan 40 hastanın papillası divertikül kenarında gözlenirken, 3 hastada divertikül içinde görüldü. İşlem sırasında 31 hastada(% 15,7) papillaya sıkışık taş tespit edildi.

Telle girişim teşebbüsü en az 1, en fazla 7 kez oldu (ort. $2,14 \pm 1,23$) ve kanülasyon süresi ise en az 1, en fazla 15 dakika sürdü (ort. $2,12 \pm 2,39$ dak.).

Hastaların 168' ine sfinkterotomi, 30' una önkesi ile fistülotomi uygulanarak kanülasyon sağlandı.

Hastaların ortalama koledok çapı $13,05 \pm 6,64$ mm (minimum 3, maksimum 45) idi. Hastaların 64 (%32,3)' ünün İHSY dilate iken, 21 (%10,6)' inin sistik kanalı dilate idi. Hastaların 3' ünde wirsung dilate tespit edildi.

Hastaların %31,3' ünde koledokta taş veya çamur saptanmadı. 8 hastanın sistik kanalında taş tespit edildi. Hastaların %21,7' sinin safra kesesi opere idi.

Kanülasyon sonrası 11 hastada pankreatik kanala kontrast enjeksiyonu yapılırken, 2 hastanın pankreatik kanalına stent konuldu. Hastaların pankreas kanalına ortalama 0,43 tel gitti (minimum 0, maksimum 5).

İşlem sırasında 5 hastada (%2,5) kanama görülürken, bu kanamalar spontan durdu. Bu hastaların tamamı sfinkterotomi yapılan hastalardı. Ön kesi işlemi koterizasyon ile yapıldığı için bu komplikasyon görülmedi.

Hastaların 43' üne balon dilatasyon yapıldı, 32' sine basket kullanıldı ve 47 hastada koledoğa plastik stent takıldı.

İşlemler ortalama 20,58±9,34 dakika (minimum 5, maksimum 90 dak.) sürdü.

ERCP işlemi sonrası tanımlar incelendiğinde; hastaların 126' sına koledokolitiazis, 4' üne kolanjit, 3' üne benign iyatrojenik darlık, 10' una pankreatikobiliyer malignite, 4' üne mirizzi, 20' sine koledok distalinde darlık, 6' sına kolelitiazis, 3' üne koledok kisti, 2' sine caroli hastalığı, 7' sine SOD, 11' ine normal safra yolları, 1' ine kist hidatik ve 1' ine de kronik pankreatit tanısı konulduğu görüldü.

Hastalara işlem öncesi profilaktik antibiyotik verildi. Hastaların 129' u profilaktik antibiyotik olarak siprofloksasin ve metranidazol kombinasyonunu alırken 46' sı seftriakson aldı. Kalan hastalara ise bu gruplar dışında antibiyotik verildi.

Randomize olarak 100 hastaya LR, 98 hastaya SF verildiği tespit edildi. Hastaların hiçbirinde agresif hidrasyona bağlı periferik ödem gibi kardiyopulmoner yan etki gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2 tanesinde ise post-ERCP kolanjit-kolesistit gelişti. Bu hastalara rekürren ERCP gerekmedi, antibiyoterapi ile sınırlandırıldı.

Hastaların 28' inde (%14,1) PEP gelişti. PEP gelişen hastaların 27' sinin (%13,6) yatışı 4 günden az sürdü ve hafif pankreatit olarak kabul edildi. Bir hastada ise orta şiddette pankreatit gelişti. Hiperamilazemisi devam etti ve taburculuğu post-ERCP 5. günde yapılabildi.

Profilaktik olarak SF veya LR verilen hastaların cinsiyetlere göre dağılımı farklılık göstermedi. Buna göre kadın cinsiyetin pankreatit riskini artırdığı göz önüne alındığında, hastalara verilen sıvı tedavisi arasında dengeli dağılım gözlemlendi (p=0,220). Verilen sıvı tedavisine göre cinsiyetler arasında PEP gelişme riskinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (Tablo 4. 2).

Tablo 4.2: Verilen Sıvı Tedavilerinin Cinsiyetler Arasında PEP Gelişimine Etkileri (Ankara, 2017)

Cinsiyet	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
Erkek	<i>Laktatlı ringer</i>	38(53,5)	2(2,8)	40	0,119
	<i>Serum fizyolojik</i>	26(36,6)	5(7,0)	31	
Toplam		64(90,1)	7(9,9)	71	
Kadın	<i>Laktatlı ringer</i>	52(40,9)	8(6,3)	60	
	<i>Serum fizyolojik</i>	54(42,5)	13(10,2)	67	
Toplam		106(83,5)	21(16,5)	127	0,358

Genç olmak , özellikle <55 yaş, PEP riski barındırırken; çalışmalar ileri yaşın PEP insidansını azalttığını, sedasyonun yan etkileri dikkate alındığında bu hastalara rahatlıkla ERCP uygulanabileceğini belirtmiştir. Bu açıdan ileri yaşlı hastalarda PEP daha az görüldü, verilen sıvı tedavilerinin PEP riskinde etkinlikleri müphem kaldığı görüldü ancak daha genç hastalarda LR anlamlı şekilde PEP gelişimini daha etkin önledi (Tablo 4. 3).

Çalışmamızda agresif hidrasyon gruplarının karşılaştırılması amaçlandığından hastaların PEP riskini artıran durumları göz önüne alındığında, sıvı tedavisi gruplarında farklılık olmaması gerekmektedir. Yapılan analizde SF ve LR gruplarında istatistiksel anlamlı verinin eGFR (p=0,039) ve işlem öncesi amilaz değerleri olduğu tespit edildi (p=0,047). Gruplar arasında PEP riskini artıran faktörler anlamlılık göstermedi (Tablo 4. 4).

Tablo 4.3: Yaş Gruplarında Verilen Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimine Etkileri (Ankara, 2017)

Yaş	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
<75	Laktatlı ringer	66(45,2)	6(4,1)	72	0,040
	Serum fizyolojik	59(40,4)	15(10,3)	74	
Toplam		125(85,6)	21(14,4)	146	
≥75	Laktatlı ringer	24(46,2)	4(7,7)	28	
	Serum fizyolojik	21(40,4)	3(5,8)	24	
Toplam		45(86,5)	7(13,5)	52	

Tablo 4.4: PEP Riskini Etkileyen Faktörlerin Hastaların Aldıkları Sıvılara Göre Ayrımı (Ankara, 2017)

	Serum fizyolojik			Laktatlı ringer			p
	Ort.±SS	Min	Maks	Ort.±SS	Min	Maks	
Yaş	59,48±18,90	20	91	64,54±15,96	21	95	0,078
Telle girişim sayısı	2,07±1,16	1	5	2,21±1,30	1	7	0,532
Kanülasyon süresi	2,18±2,45	1	15	2,06±2,34	1	15	0,895
Pankreasa tel sayısı	0,31±0,76	0	4	0,43±1,00	0	5	0,477
Koledok çapı	13,35±7,33	0	45	12,72±5,99	3	30	0,723
İşlem süresi	21,79±11,42	10	90	19,40±6,56	5	45	0,267
İşlem öncesi amilaz	82,34±67,35	7	347	96,05±73,90	11	381	0,047
eGFR	81,11±24,99	8	133	72,79±26,68	8	141	0,039

İşlem öncesi amilazın LR grubunda yüksek olduğu ve eGFR' nin LR grubunda düşük olduğu tespit edildi. Ancak yapılan analizde eGFR (p=0,282) ve işlem öncesi amilazın PEP riskini artırmadığı tespit edildi (p=0,444).

Hastalar eGFR'lerine göre 5 KBH evresine gruplandırıldığında (evre 1: eGFR≥90, evre 2: eGFR=60-89, evre 3: eGFR=30-59, evre 4: 15-29, evre 5: <15) LR' nin; evre 2 ve evre 4 KBH hastalarında PEP gelişimini daha fazla engellediği görüldü (Tablo 4. 5).

Tablo 4.5: eGFR Gruplarında Verilen Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimine Etkileri (Ankara, 2017)

eGFR	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok	Var		
Evre 1	Laktatlı ringer	25	2	27	0,311
	Serum fizyolojik	32	6	38	
Toplam		57	8	65	
Evre 2	Laktatlı ringer	39	2	41	0,023
	Serum fizyolojik	32	9	41	
Toplam		71	11	82	
Evre 3	Laktatlı ringer	19	6	25	0,122
	Serum fizyolojik	16	1	17	
Toplam		35	7	42	
Evre 4	Laktatlı ringer	6	0	6	0,008
	Serum fizyolojik	0	1	1	
Toplam		6	1	7	
Evre 5	Laktatlı ringer	1	0	1	0,157
	Serum fizyolojik	1	1	2	
Toplam		2	1	3	

ERCP endikasyonlarına göre farklı sıvı tedavisi verilen gruplar arasında normal dağılım gözlemlendi (p=0,587). Sarılık etyolojisi araştırılması, kolanjit ve koledokolitiazis vb. gibi ERCP ön tanılarının hastalarda istatistiksel olarak anlamlı PEP gelişmediği görüldü, diğer ön tanılara göre PEP riskini arttıran bir ön tanı tespit edilemedi (p=0,384). Hatta geçirilmiş pankreatit PEP için risk oluştururken; çalışmamıza dahil edilen kronik pankreatit ön tanısı ile ERCP yapılan 2 hastada pankreatit gelişmedi. Profilaktik sıvı tedavisinin riskli hastalarda daha etkin

olduğu gözlemlendi. ERCP endikasyonlarına göre verilen sıvı tedavilerinin PEP gelişimini önleme açısından farklılığı, sayısal olarak olsa da istatistiksel olarak tespit edilemedi (tablo 4. 6).

Tablo 4.6: ERCP Endikasyonlarına Göre Verilen Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimini Önleme Açısından Farklılığı (Ankara, 2017)

Endikasyon	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
Sarılık	<i>Laktatlı ringer</i>	14(40,0)	2(5,7)	16	0,101
	<i>Serum fizyolojik</i>	12(34,3)	7(20,0)	19	
Toplam		26(74,3)	9(25,7)	35	
Kolanjit	<i>Laktatlı ringer</i>	2(25,0)	1(12,5)	3	0,168
	<i>Serum fizyolojik</i>	5(62,5)	0	5	
Toplam		7(87,5)	1(12,5)	8	
Koledokta genişlik	<i>Laktatlı ringer</i>	3(50,0)	1(16,7)	4	0,439
	<i>Serum fizyolojik</i>	2(33,3)	0	2	
Toplam		5(83,3)	1(16,7)	6	
Koledok taşı	<i>Laktatlı ringer</i>	70(48,3)	6(4,1)	76	0,133
	<i>Serum fizyolojik</i>	58(40,0)	11(7,6)	69	
Toplam		128(88,3)	17(11,7)	145	
Kr. pankreatit	<i>Laktatlı ringer</i>	0	0	0	*
	<i>Serum fizyolojik</i>	2(100,0)	0	2	
Toplam		2(100,0)	0	2	
Koledokta darlık	<i>Laktatlı ringer</i>	1(50,0)	0	1	*
	<i>Serum fizyolojik</i>	1(50,0)	0	1	
Toplam		2(100,0)	0	2	

Yapılan işlemlerde papillasında taş tespit edilen hastaların 19' u LR, 12' si SF aldı ve istatistiksel olarak tedavi dağılımı açısından fark tespit edilmedi (p=0,191). Bu hastaların 6' sında PEP gelişirken; papillada taş olmayan 167 hastanın 22' sinde PEP gelişti. İstatistiksel olarak papillada taş olup olmaması açısından PEP riskinde fark yoktu (p=0,364). Ancak sıvı tedavileri papillada taş olmayan hastalarda PEP

gelişimini LR lehine daha çok önlediği tespit edildi. Sıvı tedavisinin papillada taş olması üzerine PEP önleyiciliği tablo 4. 7' de belirtildi.

Tablo 4.7: Sıvı Tedavisinin Papillada Taş Olması Üzerine PEP Önleyiciliği (Ankara, 2017)

Papillada taş	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
Yok	<i>Laktatlı ringer</i>	75(44,9)	6(3,6)	81	
	<i>Serum fizyolojik</i>	70(41,9)	16(9,6)	86	
Toplam		145(86,8)	22(13,2)	167	0,032
Var	<i>Laktatlı ringer</i>	15(48,4)	4(12,9)	19	
	<i>Serum fizyolojik</i>	10(62,5)	2(6,5)	12	
Toplam		25(80,6)	6(19,4)	31	0,763

Papillanın divertikül içerisinde olması veya divertiküler bir yapı ile ilişkili olması kanülasyonu zorlaştırıp işlem bağımlı pankreatit riskini arttırmaktadır. Hastalarımızın 43' ünde papilla divertikül ilişkisi tespit edildi. Bunlardan 10 tanesinde PEP gelişirken; papillası divertikülle ilişkili olmayan 155 hastanın 18 tanesinde PEP gelişti. Sayısal olarak oldukça anlamlı olan bu durum istatistiksel olarak tablo 4. 8'de belirtildi.

Tablo 4.8: Papillanın Divertikülle İlişkisinde Sıvı Tedavisinin Etkinliği (Ankara, 2017)

Divertikül ilişkisi	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
Yok	<i>Laktatlı ringer</i>	73(47,1)	7(4,5)	80	
	<i>Serum fizyolojik</i>	64(41,3)	11(7,1)	75	
Toplam		137(88,4)	18(11,6)	155	0,251
Var	<i>Laktatlı ringer</i>	17(39,5)	3(7,0)	20	
	<i>Serum fizyolojik</i>	16(37,2)	7(16,3)	23	
Toplam		33(76,7)	10(23,3)	43	0,232

Çalışmaya dahil edilen 198 hastadan kanülasyon şekillerine göre aldıkları sıvı tedavisi karşılaştırıldığında sfinkterotomi grubunda LR alan hastalarda daha az PEP gelişti ($p=0,025$). PEP riskinin arttığı fistülotomi grubunda ise vaka sayısının azlığı göz önüne alınsa bile sıvı grupları arasında farklılık bulunamadı (Tablo 4. 9).

Tablo 4.9: Kanülasyon Tekniğine Göre Sıvı Tedavisinin Etkinliği (Ankara, 2017)

Kanülasyon	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	P
		Yok (%)	Var (%)		
<i>Sfinkterotomi</i>	<i>Laktatlı ringer</i>	80(47,6)	5(3,0)	85	
	<i>Serum fizyolojik</i>	69(41,1)	14(8,3)	83	
	Toplam	149(88,7)	19(11,3)	168	0,025
<i>Fistülotomi</i>	<i>Laktatlı ringer</i>	10(33,3)	5(16,7)	15	
	<i>Serum fizyolojik</i>	11(36,7)	4(13,3)	15	
	Toplam	21(70,0)	9(30,0)	30	0,690

İHSY dilatasyonu olan hastalardan 37' si SF, 27' si LR aldı. SF alan grupta 7 hastada, LR alan grupta 1 hastada PEP gelişti. LR' nin bu hastalarda PEP gelişimini daha fazla azalttığı belli iken istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ($p=0,069$). İHSY dilate olmayan ve LR alan 73 hastadan 9' unda PEP gelişirken, SF alan 61 hastadan 11' inde PEP gelişti ($p=0,356$).

Sistik kanal dilatasyonu saptanan 21 hastadan 16' sı LR, 5' i SF aldı. LR alan 1 hastada PEP gelişirken, SF alan 2 hastada PEP gelişti ama istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,060$). Sistik kanalda dilatasyon saptanmayan hastalarda ise LR alan 84 hastanın 9' unda PEP gelişirken, SF alan 93 hastanın 16' sinda PEP gelişti. Ancak istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p=0,216$).

LR alan 1 hastanın, SF alan 2 hastanın wirsung kanalı dilate idi. Bu hastalarda pankreatit gelişmedi.

Hastaların 62' sinda koledokta taş veya çamur saptanmazken; bunların 31' i SF diğer 31' i LR aldı. SF alan 8, LR alan 4 hastada PEP gelişti. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,199$). Koledokta taş veya çamur olan 136 hastanın 69' u

LR, 67' si SF aldı. SF alan 10 hasta, LR alan 6 hastada PEP gelişti. İstatistiksel anlamlılık oluşmadı (p=0,260).

Sistik kanalda taş; LR alan 4 hastada saptandı, bir hastada PEP gelişti ve SF alan 4 hastada saptandı, bunlardan 2' sinde PEP gelişti (p=0,465). Sistik kanalda taş saptanmayan 190 hastanın 96' sı LR, 94' ü SF aldı. LR alan 9 hastada, SF alan 16 hastada PEP gelişti ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,119).

Kolesistektominin rekürren pankreatiti azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki kolesistektomili hastalar değerlendirildiğinde verilen sıvı tedavisinin PEP gelişimini önleme üzerine farklılığı tespit edilemedi. Kolesistektomi olmamış 80 LR alan hastadan 7' sinde PEP gelişirken, SF alan 75 hastanın 14' ünde PEP gelişti. Bu grupta LR ile hidrate edilen hastalarda daha az PEP geliştiği bulundu (Tablo 4. 10).

Tablo 4.10: Safra Kesesi Durumuna Göre Sıvı Tedavisinin Etkinliği (Ankara, 2017)

Kolesistektomi	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
Var	<i>Laktatlı ringer</i>	17(39,5)	3(7,0)	20	
	<i>Serum fizyolojik</i>	19(44,2)	4(9,3)	23	
Toplam		36(83,7)	7(16,3)	43	0,832
Yok	<i>Laktatlı ringer</i>	73(47,1)	7(4,5)	80	
	<i>Serum fizyolojik</i>	61(39,4)	14(9,0)	75	
Toplam		134(86,5)	21(13,5)	155	0,071

Yapılan işlem sırasında gelişebilecek komplikasyonlardan sadece kanama görüldü. ERCP işlemi sırasında 5 hastada tedavi gerektirmeyen, spontan duran kanama oldu ve bu hastaların 3' ü LR, 2' si SF alan gruptaydı. Bu hastalardan SF alan bir tanesinde PEP gelişti.

Pankreatik kanala işlem sırasında kontrast kaçması çalışmamızda 11 hastada görüldü. Ancak bu hastaların sadece 2 tanesinde PEP gelişti. Hastalar bu yönüyle kontrast kaçmayan hastalardan risk açısından farklı değildi (p=0,692). Pankreatik

kanala kontrast kaçıışı olmasında sıvı tedavilerinin PEP gelişimi üzerine etkisi tablo 4. 11' de belirtildi.

Tablo 4.11: Pankreatik Kanala Kontrast Kaçıışı Olmasında Sıvı Tedavilerinin PEP Gelişimi Üzerine Etkisi (Ankara, 2017)

Kontrast kaçıışı	Sıvı tedavisi	PEP		Toplam	p
		Yok (%)	Var (%)		
Yok	<i>Laktatlı ringer</i>	88(47,1)	10(5,3)	98	0,125
	<i>Serum fizyolojik</i>	73(39,0)	16(8,6)	89	
Toplam		161(86,1)	26(13,9)	187	
Var	<i>Laktatlı ringer</i>	2(18,2)	0	2	
	<i>Serum fizyolojik</i>	7(63,6)	2(18,2)	9	
Toplam		9(81,8)	2(18,2)	11	0,461

Hastalardan 2 tanesinin pankreatik kanalına stent yerleştirildi. Bunların 2'si de LR aldı. Bu hastalardan sadece birisinde PEP gelişti. Pankreatik kanala stent yerleştirmenin PEP riskini azalttığı gösterilemedi. Bu hastalarda verilen sıvı tedavisinin PEP' i önlemedeki yeri değerlendirilemedi. Pankreas kanalına stent takılmayan hastaların 98' i LR, 98' i SF aldı. Bu hastalardan LR grubundan 9, SF grubundan 18 tanesinde PEP gelişti ancak istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,062).

ERCP işlemlerinden koledoga dilatasyon yapılan 43 hastada PEP' i önleme açısından sıvı tedavilerinin farklılığı tespit edilmedi. Dilatasyon yapılmayan 155 hastanın 76' sı LR, 79' u SF aldı. LR alan 7 (%4,5), SF alan 13 (%8,4) hastada PEP gelişti ama istatistiksel fark oluşmadı (p=0,179).

Basket uygulanan 32 hastada sıvı tedavisinin PEP gelişimini önlemede farklılığı tespit edilemedi. Basket uygulanmayan ve LR alan 83 hastanın 9' unda PEP gelişti. Buna rağmen SF alan 83 hastanın 16' sında PEP gelişti. Ancak istatistiksel fark oluşmadı (p=0,129). Balon yapılan 189 hastadan; LR alan 94' ünün 9' unda, SF alan 95' inin 17' sinde PEP gelişti ancak istatistiksel fark oluşmadı (p=0,097).

Koledoğa 47 hastada plastik stent konuldu. Bu hastalarda verilen sıvı tedavilerinin PEP gelişimini önleme açısından farkı görülmedi. Stent kullanılmayan 151 hastada LR alan grupta daha az PEP gelişti ama istatistiksel fark görülmedi (p=0,096).

ERCP işlemlerinin sonuçları karşılaştırıldığında aralarında PEP' i anlamlı olarak artıran bir tanı tespit edilemedi (p=0,407). SOD tespit edilen 7 hastanın 1' inde PEP gelişirken; normal pankreatobiliyer sistemi olan 11 hastadan 1' inde PEP gelişti. Hastaların ERCP işlemlerinin sonuçları tablo 4. 12' de belirtildi.

Tablo 4.12: ERCP Sonuçlarının Sıvı Tedavisine Göre PEP Gelişimi Dağılımı (Ankara, 2017)

Tanılar	PEP		Toplam	Sıvı tedavisine göre p
	Yok	Var		
<i>Normal</i>	10	1	11	0,165
<i>Kolanjit</i>	3	1	4	0,505
<i>Koledokolitiazis</i>	111	15	126	0,096
<i>Benign darlık</i>	0	1	1	*
<i>İyatrojenik darlık</i>	1	0	1	*
<i>Hiler darlık</i>	1	0	1	*
<i>CCC</i>	1	1	2	0,157
<i>Pankreas başı tm.</i>	1	0	1	*
<i>Periampuller tm.</i>	3	0	3	*
<i>İPMN</i>	1	0	1	*
<i>Mirizzi</i>	2	2	4	0,248
<i>Koledok distalinde darlık</i>	16	4	20	0,807
<i>Kolelitiazis</i>	6	0	6	*
<i>Kist hidatik</i>	1	0	1	*
<i>SOD</i>	6	1	7	0,495
<i>Koledok kisti</i>	2	1	3	0,083
<i>Klatskin tm.</i>	2	1	3	0,083
<i>Kronik pankreatit</i>	2	0	2	*
<i>Caroli hastalığı</i>	2	0	2	*

Çalışmaya dahil edilen 198 hastadan 28' inde PEP gelişti ve bu hastaların 10 (%5,1)' u LR alan grupta, 18(%9,1)' i SF alan gruptaydı. Sayıca ve oransal olarak yaklaşık 2 kat farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak SF ve LR gruplarının PEP' i önlemede farklılıkları anlamlı değildi (p=0,091). LR alan hastalarda orta şiddetli PEP görülmezken, SF alan grupta 1 hastada orta şiddetli PEP gelişti.

Tablo 4.13: PEP Gelişen Hastaların Aldıkları Sıvı Tedavisi (Ankara, 2017)

Sıvı Tedavisi	Post-ERCP Pankreatit		Toplam	p
	Var (%)	Yok (%)		
<i>Serum Fizyolojik</i>	18(9,1)	80(40,4)	98	
<i>Laktatlı Ringer</i>	10(5,1)	90(45,5)	100	
<i>Toplam</i>	28(14,1)	170(85,9)	198	0,091

PEP riskini arttıran bir çok etken tespit edilmişken biz de çalışmamızın sağlamlasını yapacak olursak; PEP' in yatış süresini uzattığı (p=0,003), telle girişim sayısının doğru oranda PEP oranını artırdığı (p=0,002), kanülasyon süresinin uzamasının PEP' i artırdığı (p=0,000), pankreasa tel gitmesinin PEP riskini artırdığı (p=0,003), işlem süresinin artmasının PEP ile ilişkili bulunduğu (p=0,019) ve önkesi-fistülotomi yapılan hastalarda sfinkterotomi yapılanlara göre PEP riskinin artmış olduğu tespit edildi (p=0,007).

Bu nedenle verilen profilaktik mayilerin etkinliğinin farklılığını daha iyi gözler önüne serebilmek için; PEP gelişimi riskini arttıran ERCP tekniği ve zor kanülasyon ile ilişkili, operatör ile ilişkili ve hasta ile ilişkili durumlar göz önüne alınarak;

- Pankreas kanalına kontrast giden 9 hasta,
- Pankreas kanalına tel giden 24 hasta,
- Pankreas kanalına stent konan 1 hasta,
- Önkesi-fistülotomi yapılan 25 hasta,
- Kanülasyonu zorlaştırdığı için papillada taş tıkalı olan 14 hasta ve papillası divertikül içinde veya kenarında olan 26 hasta,
- İşlem sonrası SOD tespit edilen 7 hasta çıkarıldı.

Risk faktörü olan hastalar elenerek kalan 92 hasta ile tekrar yapılan analiz tablo 4.14' te belirtildi. Hastaların LR yerine SF almaları PEP insidansını artırdı (p=0,045).

Tablo 4.14: Risk Faktörleri Çıkarılınca Sıvı Tedavilerine Göre Hastaların PEP Gelişme Oranları (Ankara, 2017)

Sıvı Tedavisi	PEP		Toplam	p
	Yok (%)	Var (%)		
<i>Laktatlı ringer</i>	45(48,9)	0	45	
<i>Serum fizyolojik</i>	43(46,7)	4(4,3)	47	
<i>Toplam</i>	88(95,7)	4(4,3)	92	0,045

5. TARTIŞMA

Geçmişten günümüze pankreatobiliyer sistem hastalıkları üzerine; tanı koymanın ve tedavi etmenin zorluğu, bu hastalıkların morbidite ve mortalitesinin yüksekliği ve dolayısıyla bu risklerin azaltılmasının gerekliliği nedeniyle yoğun çalışmalar yürütülmüştür. Gelişen inovatif teknoloji ile birlikte bu hastalıkların tanısı rahatlıkla konulabilmekte ve hatta çok ilkel ve girişimsel teknikler yerine çok daha zararsız ve hızlı bir teknik olan ERCP' nin bulunması ile hastalar tedavi edilebilmektedir. Son 40 yılda ERCP; önce pankreatobiliyer sistem hastalıkları tanısında daha sonra da tedavisinde altın standart olmayı başarmıştır.

Artık tüm dünyada sıkça yapılan bu işlem; kanama, perforasyon, enfeksiyon ve pankreatit gibi komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Şüphesiz bu komplikasyonlardan en fazla görüleni, pankreatittir. Pankreatitin biliyer sebeplere bağlı gelişmesi ERCP' nin kullanılmasına, ERCP' nin kullanılması yeni pankreatit gelişmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı araştırmalar bu dilemmanın müdahale edilebilir kısmı olan; ERCP' ye bağlı pankreatite yönelmiş ve PEP' in önlenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır.

PEP' in önlenmesi için ERCP işlemine bağlı, hastaya bağlı ve operatöre bağlı faktörlerin azaltılması gerekmektedir. Birçok çalışmada PEP' in önlenmesi için etkinliği kanıtlanmış farmakoprolaktik ajanlardan biri olarak agresif hidrasyon kullanılmıştır (113-123). Çalışmamızda PEP risk faktörlerinin tamamını kapsayan, her sağlık kuruluşunun kolaylıkla erişebileceği, maliyet etkinliği diğer ilaçlara göre çok yüksek olan, daha önce pankreatit patofizyolojisinde önleyici yerinin gösterildiği ve pankreatit tedavisinde kullanılan LR ve SF gibi kristaloid hidrasyon mayileri kullanıldı. Literatürde SF ve LR mayilerinin akut pankreatiti önleme üzerine birbirlerine üstünlüklerini gösterme çalışmaları bulunuyor ancak PEP' i önleme adına bu mayileri karşılaştıran tek çalışma bizim çalışmamızdır.

Burada şu anektodu vermekte fayda gördük. Literatürde yapılan çalışmalar hidrasyon miktarı mukayesesinden ibarettir ve sonuçları agresif hidrasyon yani ortalama 75 kg ağırlığındaki bir hastaya 3500cc gibi bir mayi verilmesi lehine

olumlu sonuçlanmıştır. Akut pankreatiti tedavi etme üzerine yapılan çalışmalarda LR' nin SF' e üstünlüğü, tam açıklanamayan mekanizmalarla tespit edilmiştir (113). Bu nedenle PEP' in önlenmesi üzerine araştırmacılar bu çalışmalar nedeniyle LR' yi kullanmış, normal ile agresif hidrasyonu karşılaştırmışlardır. Ancak araştırmalarda şu nokta es geçilmiştir. LR' nin üstünlüğü oluşmuş pankreatit üzerine iken PEP' i önleme üzerine neden ısrarla LR kullanılmıştır sorusuna cevap vermek oldukça güçtür. Bu bağlamda aşağıda verilen kaynakların bizim çalışmamızla uyumluluğu veya uyumsuzluğundan bahsetmek çok doğru olmaz ve okuyucunun bu farkı göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Çalışmamızda kullanılan SF ve LR mayilerinin arasında PEP önlenmesindeki farklılığı tespit etmek ve çalışmanın öngörüsünü artırmak için PEP riskini değiştiren diğer faktörlerin iki mayi grubu arasında benzerlik oluşturması başka bir deyişle yanlılık oluşturmaması gereklidir. Çalışmamızda risk faktörlerinden olan kadın cinsiyet n=127(%64,1); PEP açısından yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak erkek hastalardan fazla tespit edildi. Çalışmamızda literatürü destekler mahiyette kadınlarda sayı olarak ve erkek hastalara oranla daha fazla PEP gelişti. Kadın hastalarda hidrasyon mayilerinin PEP' i azaltmada birbirlerine üstünlükleri sayı olarak LR lehine olsa da istatistiksel olarak üstünlükleri gösterilemedi.

Yine genç yaş PEP için risklidir. Çalışmalar 55 yaşın altında olmanın PEP riskini artırdığını belirtmiştir (4). Bizim çalışmamızda yaş ortalamamız $61,57 \pm 18,19$ (min.: 20 - maks.: 95) iken 198 hastanın 68' i, 55 yaşın altında tespit edildi. 55 yaş altında olan hastalarda, 55 yaş üstü hastalara göre anlamlı PEP gelişmedi. Bu yaş gruplarındaki hastalarda, verilen sıvı tedavilerine göre sayısal olarak LR alan gruplarda daha az PEP gelişmesine rağmen istatistiksel farklılık oluşmadı. Çalışmamızdaki yüksek riskli hasta sayısının fazlalığı nedeniyle diğer risk faktörlerini taşıyan hastaların çıkarılarak karşılaştırıldığında 55 yaşından küçük hastalarda yaşlı hastalara göre anlamlı PEP insidansı oluşmadı ($p=0,384$).

İleri yaşlı hastalarda PEP insidansının düşük olduğu ve ERCP yapmanın değil de anestezi vermenin yan etkilerinin daha fazla görüldüğü söylenmektedir (40,41). Toplumumuza göre 75 yaş üstü, orta ileri yaşlılıktır. Çalışmamızda 75 yaş üstü hastalarda daha az PEP gelişti. Ama sıvı tedavilerinin PEP insidansı açısından

farklılığı bulunmadı. Sıvıların pankreatit önleyiciliğinin karşılaştırılması için bu hastalar çıkarıldığında; yani 75 yaş altı hastalarda, LR istatistiksel olarak SF' e göre PEP insidansını daha fazla düşürdü. Bu durum PEP açısından riski düşük hastalara profilaktik agresif sıvı verilmemesi gerektiğini düşündürdü.

Literatürde agresif hidrasyonun hiperamilazemiye azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda LR alan hastaların SF alanlara göre işlem öncesi amilaz değerlerinin yüksek olduğu, eGFR' lerinin ise düşük olduğu tespit edildi. Amilazın idrarla atıldığı göz önüne alındığında bu durumun LR aleyhine sonuçlanması gerekirken çalışmamızda LR' nin üstünlüğü görülmektedir. Hatta eGFR evrelerine göre evre 2 ve evre 4 KBH hastalarında istatistiksel olarak LR; SF' e göre PEP riskini azalttı. LR' nin sistemik inflamatuvar cevabı azaltması nedeniyle pankreatiti önlediğini savunan çalışmaları (114) destekler nitelikte; bu veriyi teyit edecek çalışmalar yapılabilirse, sistemik cevaba sekonder glomeruler hasar oluşmuş ve eGFR' si azalmış hastalarda sitokin ve inflamatuvar markerların temizlenmesi geciktiğinden LR kullanılmasının önerilmesi gerekebilir. İleride yapılacak bilimsel girişimlerde, sistemik cevap oyuncularının inhibisyonu ile tedavisi zor ve geri dönüşümsüz olan hastalıkların çözümü yer alacaktır.

Çalışmalarda sıklıkla PEP riskini artıran etken olarak SOD' un bulunduğunu hatta PEP oranı yüksek çıkan çalışmalarda SOD sayısının fazlalığı öne sürülmektedir (32). Çalışmamızda 7 tane SOD tespit edildi. Bunlardan 1 tanesinde PEP gelişti. Bu nedenle sıvı tedavilerinin SOD hastalarındaki önleyiciliği karşılaştırılmadı.

Kanülasyonun zorlaşması PEP riskini arttırmaktadır (4,27,38,39). Zor kanülasyona bağlı pankreatik kanala istemsiz kontrast, kılavuz tel kaçabilmekte ve pankreatit insidansı artmaktadır. Yine işlem süresi uzamakta, girişim deneme sayısı artmakta, ön-kesi fistülotomi tekniğinin kullanımı artmakta ve buna bağlı olarak PEP sayıları da artmaktadır. Çalışmamızda telle girişim sayısının yüksekliği, işlem süresinin artması, pankreasa tel ve kontrast kaçması PEP insidansını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdı ancak verilen sıvı tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilemedi. Literatürde agresif LR verilen çalışmalarda da bu fark üzerinde durulmamış, bu çalışmaları derleyen bir meta-analizde hasta sayılarının çalışmamıza oranla çok daha kısıtlı olduğu görülmüştür (122).

Kanülasyon tekniğine göre PEP insidansı değişmektedir. Wang P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önkesi fistülotomi yapılan hastalarda sfinkterotomiye göre daha fazla PEP gelişmiştir. Bunun sebebi zor kanüle edilen veya kanüle edilemeyen hastalarda önkesi tekniğine geçiş olmasıdır. Bu insidansın azaltılması için endoskopist eğitimi ve erken dönemde vakit kaybetmeden önkesi tekniğine geçilmesi planlanmalıdır. Çalışmamızda önkesi yapılan hastalarda daha fazla PEP geliştiği tespit edildi. Ancak verilen sıvı tedavileri kıyaslandığında önkesi grubunda farklılık oluşmadı. Aksine sfinkterotomi grubunda LR alan hastalar daha az PEP geliştirdi. Aynı şekilde papillaya taş sıkışmış olması hastalarda ön kesi yapılması açısından risklidir. Çalışmamızda taş sıkışmış hastalarda daha fazla PEP gelişti. Bu hastalarda sıvı tedavilerinin PEP önleyiciliğinde farklılık yoktu. Papillasına taş sıkışmamış LR alan hastalarda, SF alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az PEP geliştiği görüldü. Bu durumda yüksek riskli hastalarda sıvı tedavisinin PEP profilaksisine şüpheli bakılmalıdır.

Çalışmamızda kolesistektomi olan grupta kolesistektomi olmayan gruba göre daha fazla PEP gelişti ve sıvı tedavilerinin etkinlik farkı görülmedi. Kolesistektomi olmamış hastalarda LR grubunda daha az PEP gelişti. Kolesistektomi ile rekürren biliyer pankreatit riski azaldığı bilinmektedir. Kolesistektomiye rağmen biliyer pankreatit gelişimi; hasta açısından ERCP ile tedavinin zorlaştığı ve PEP riskinin arttığı anlamına gelebilmektedir. Bu tür yüksek riskli hastalarda sıvı tedavisinin yeri tartışmalıdır.

Çalışmamızda sıvı verilmeyen veya normal hidrasyon alan hasta grubunun olmaması, literatürde yapılan çalışmalarla PEP oranlarını karşılaştıramamamız açısından bir eksikliklerdir. Çünkü endoskopistin başarısızlığının veya riskli hastaların fazlalığının karşılaştırması, sıvı verilmeyen grubun olması ile gösterilebilirdi. Meta-analizde birçok hasta grubunda PEP insidansı ortalama %15' in altında bulunmuştur (113-121). Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmaların üst sınırında bir oranda (%14,1) PEP çıktı. Bu durum sıvı tedavisinin etkinliğini göstermedeki başarısını perdelemiş olabilir ancak çok yüksek riskli hasta grubumuzun fazla olmasının bu bulanıklığı sağladığı düşünüldü. Yüksek riskli hastaları çıkardığımızda sıvı tedavisinin LR lehine PEP' i önlediği ve PEP oranının %4,3 olduğu tespit edildi. Mok

S.R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LR+indometazin alan grupta SF+indometazin alan gruba göre daha düşük oranda PEP gelişti ama istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Ancak bu çalışmada agresif hidrasyon tekniği kullanılmamış ve rektal uygulamada PEP' i engellediği düşünülen indometazin ile yapılmış olup, bu eksikliklerin sıvı tedavilerinin etkinlik farklılıklarını karşılaştırabilmek için kafa karıştırıcı olduğu düşünüldü. Çalışmamız bu anlamda, agresif hidrasyon yapılırsa PEP insidansının azaltılmasının LR lehine olduğu öngörüsünde bulundu.

Agresif hidrasyon protokolünün sıvı tedavisi açısından revize edilmesi gerekmektedir. Çünkü çalışmamızda işlem süreleri ortalama 20 dakika sürdü. Buna göre işlem sırasında verilen mayiler hasta başına 100cc altında kaldı. Bu miktarın faydalı olabilmesi için işlem sürelerinin uzun olması gerekmektedir. İşlem süresinin uzaması da pankreatit oranlarının artmasına, dolayısıyla profilaksinin başarısında azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle hidrasyon protokolünün düzenlenmesi veya yeni hidrasyon protokolleri için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Belki de kontrast bağımlı nefropatiyi önlemek için uygulanan işlem öncesi hidrasyon gibi bir uygulama denenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PEP gelişimini önlemek için ERCP yapmamak gerektiği bir kenara bırakılırsa, ERCP' nin tanısal işlemlerden çok terapötik işlemlerde kullanılması pankreatit insidansını bir hayli azaltacaktır. İşlem yapılacak hastanın pankreatit için risk faktörlerini taşıması, ERCP yapanın daha dikkatli ve titiz olmasını gerektirmektedir. Bu nedenle doğru zamanlamayı yapan, doğru teknik kullanan, işlem bilgisi ve tecrübesi olan ve yeniliklere açık bir endoskopist olması gerektiğini unutmaması ön şarttır. Bu sayede PEP insidansı azalacaktır. Bunların yapılmasına rağmen PEP gelişmesini sıfıra indirmek imkansız olduğundan bir takım önleyici tedbirler alınması akla yatkındır. Çalışmamızda PEP gelişimini önlemek için SF ve LR sıvıları agresif hidrasyonla işlem sırasında ve sonrasında hastalara verildi ve pankreatit insidansının azalmasına katkısı karşılaştırıldı. LR ile agresif hidrate edilen hastalarda daha az PEP gelişti. PEP risklerini içerdiği bilinen hastalar çıkarıldığında ise agresif hidrasyonun başarıyla ve yine LR lehine PEP' i azalttığı tespit edildi. Bu nedenle ERCP yapılacak hastalara agresif hidrasyon ile LR verilmesi önerilir. Yüksek riskli hastalarda agresif hidrasyonun etkisini görmenin zor olduğu ama PEP insidansını azalttığı söylenmelidir. Bu hastalara da post-ERCP yatışı kısaltacağı için agresif hidrasyon önerilmeli ve mayi olarak LR kullanılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Frey, C.F., et al., Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. The American Journal of Surgery, 1982. 144(1): p. 109-114.
2. Cotton, P., et al., Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointestinal endoscopy, 1991. 37(3): p. 383-393.
3. Freeman, M.L., et al., Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. New England Journal of Medicine, 1996. 335(13): p. 909-919.
4. Freeman, M.L., et al., Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointestinal endoscopy, 2001. 54(4): p. 425-434.
5. Artifon, E.L., et al., Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. The American journal of gastroenterology, 2007. 102(10): p. 2147-2153.
6. McCune, W.S., P.E. Shorb, and H. Moscovitz, Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. Annals of surgery, 1968. 167(5): p. 752.
7. Classen, M. and L. Demling, Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 1974. 99(11): p. 496-497.
8. Kawai, K., et al., Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. Gastrointestinal endoscopy, 1974. 20(4): p. 148-151.
9. Siegel, J.H., Precut papillotomy: a method to improve success of ERCP and papillotomy. Endoscopy, 1980. 12(03): p. 130-133.
10. Sivak, M.V., ERCP at thirty years: an interview with Dr. William S. McCune (1909–1998). Gastrointestinal endoscopy, 1998. 48(6): p. 643-644.
11. Tham, T., et al., Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Gastrointestinal endoscopy, 1998. 47(1): p. 50-56.

12. Farrell, J., et al., Endoscopic retrograde cholangiopancreatography after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant disease: indications and technical outcomes. *Endoscopy*, 2006. 38(12): p. 1246-1249.
13. Oría, A., et al., Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Annals of surgery*, 2007. 245(1): p. 10-17.
14. Adler, D.G., et al., ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointestinal endoscopy*, 2005. 62(1): p. 1-8.
15. Cohen, S., et al., National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointestinal endoscopy*, 2002. 56(6): p. 803-809.
16. Rabenstein, T., et al., 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen: assessment of the experience in 3498 patients. *Endoscopy*, 1998. 30(S 2): p. A 194-A 201.
17. Andriulli, A., et al., Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *The American journal of gastroenterology*, 2007. 102(8): p. 1781-1788.
18. Masci, E., et al., Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(2): p. 417-23.
19. Pieper-Bigelow, C., A. Strocchi, and M. Levitt, Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterology clinics of North America*, 1990. 19(4): p. 793-810.
20. Trap, R., et al., Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy*, 1999. 31(02): p. 125-130.
21. Johnson, G.K., et al., Evaluation of post-ERCP pancreatitis: potential causes noted during controlled study of differing contrast media. *Gastrointestinal endoscopy*, 1997. 46(3): p. 217-222.
22. Ratani, R.S., et al., Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointestinal endoscopy*, 1999. 49(1): p. 43-52.

23. Sherman, S., et al., Pancreatitis following bile duct sphincter of Oddi manometry: utility of the aspirating catheter. *Gastrointestinal endoscopy*, 1992. 38(3): p. 347-350.
24. George, S., et al., Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis. *Digestive diseases and sciences*, 2004. 49(3): p. 503-508.
25. Sherman, S. and G.A. Lehman, ERCP-and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas*, 1991. 6(3): p. 350-367.
26. Sherman, S., ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 1994. 89(3): p. 303-305.
27. Loperfido, S., et al., Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*, 1998. 48(1): p. 1-10.
28. Rabenstein, T., 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. 32(01): p. 10-19.
29. Cheon, Y.K., et al., Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointestinal endoscopy*, 2007. 65(3): p. 385-393.
30. Wang, P., et al., Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 2009. 104(1): p. 31-40.
31. Cotton, P.B., et al., Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointestinal endoscopy*, 2009. 70(1): p. 80-88.
32. Masci, E., et al., Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*, 2003. 35(10): p. 830-834.
33. Williams, E., et al., Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*, 2007. 39(09): p. 793-801.

34. Kochar, B., et al., Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal endoscopy*, 2015. 81(1): p. 143-149. e9.
35. Badalov, N., S. Tenner, and J. Baillie, The Prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis. *Jop*, 2009. 10(2): p. 88-97.
36. Mariani, A., et al., Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointestinal endoscopy*, 2012. 75(2): p. 339-346.
37. Testoni, P.A., et al., Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high-and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 2010. 105(8): p. 1753-1761.
38. Cheng, C.-L., et al., Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 2006. 101(1): p. 139-147.
39. Halme, L., et al., Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. *Ann Chir Gynaecol*, 1999. 88(2): p. 127-31.
40. Finkelmeier, F., et al., ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events but low frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2015. 82(6): p. 1051-1059.
41. Maitin- Casalis, N., T. Neeman, and A. Thomson, Protective effect of advanced age on post- ERCP pancreatitis and unplanned hospitalisation. *Internal medicine journal*, 2015. 45(10): p. 1020-1025.
42. Adler, D.G. and T.H. Baron, Biliary self-expandable metal stents and the risk of post-ERCP pancreatitis: the jury is still out. *Gastrointestinal endoscopy*, 2011. 73(5): p. 1070.
43. Coté, G.A., et al., Risk of post-ERCP pancreatitis with placement of self-expandable metallic stents. *Gastrointestinal endoscopy*, 2010. 72(4): p. 748-754.
44. Cotton, P.B., et al., Endoscopic sphincterotomy for stones by experts is safe, even in younger patients with normal ducts. *Annals of surgery*, 1998. 227(2): p. 201.

45. Deenadayalu, V.P., et al., Does obesity confer an increased risk and/or more severe course of post-ERCP pancreatitis?: a retrospective, multicenter study. *Journal of clinical gastroenterology*, 2008. 42(10): p. 1103-1109.
46. DiMagno, M.J., et al., Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas*, 2013. 42(6): p. 996-1003.
47. Elfant, A., et al., A prospective study of the safety of endoscopic therapy for choledocholithiasis in an outpatient population. *American Journal of Gastroenterology*, 1996. 91(8).
48. Jacobson, B. and D. Carr- Locke, Hypotension during ERCP is common but not a risk factor for post- ERCP pancreatitis. *Hpb*, 2001. 3(2): p. 169-173.
49. Li, N., et al., Effects of medications on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology*, 2010. 10(2-3): p. 238-242.
50. Perney, P., et al., Are drugs a risk factor of post-ERCP pancreatitis? *Gastrointestinal endoscopy*, 2003. 58(5): p. 696-700.
51. Vandervoort, J., et al., Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc*, 2002. 56(5): p. 652-6.
52. Wilcox, C.M., M. Phadnis, and S. Varadarajulu, Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2010. 72(3): p. 546-50.
53. Freeman, M.L., et al., Same-day discharge after endoscopic biliary sphincterotomy: observations from a prospective multicenter complication study. *Gastrointestinal endoscopy*, 1999. 49(5): p. 580-586.
54. Uchino, R., et al., Detection of painless pancreatitis by computed tomography in patients with post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia. *Pancreatology*, 2014. 14(1): p. 17-20.
55. Gottlieb, K., et al., Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *American Journal of Gastroenterology*, 1996. 91(8).

56. Testoni, P.A. and F. Bagnolo, Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2001. 53(1): p. 33-39.
57. Sutton, V.R., M.K. Hong, and P.R. Thomas, Using the 4-hour post-ERCP amylase level to predict post-ERCP pancreatitis. *JOP. Journal of the Pancreas*, 2011. 12(4): p. 372-376.
58. Thomas, P.R. and S. Sengupta, Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4- h post procedure amylase level. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2001. 16(8): p. 923-926.
59. Kempainen, E., et al., Urinary trypsinogen-2 test strip in detecting ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy*, 1997. 29(04): p. 247-251.
60. Kaw, M. and S. Singh, Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2001. 54(4): p. 435-440.
61. Kuhlman, J.E., et al., Complications of endoscopic retrograde sphincterotomy: computed tomographic evaluation. *Abdominal Imaging*, 1989. 14(1): p. 127-132.
62. Sarr, M.G., et al., Pancreatitis or duodenal perforation after peri-Vaterian therapeutic endoscopic procedures: diagnosis, differentiation, and management. *Surgery*, 1986. 100(3): p. 461-466.
63. Dumonceau, J.-M., et al., Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—updated June 2014. *Endoscopy*, 2014. 46(09): p. 799-815.
64. Freeman, M.L. and N.M. Guda, Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointestinal endoscopy*, 2004. 59(7): p. 845-864.
65. Kubiliun, N.M., et al., Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015. 13(7): p. 1231-1239.
66. Luo, H., et al., Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre,

- single-blinded, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2016. 387(10035): p. 2293-2301.
67. Tse, F., et al., Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 2013. 45(08): p. 605-618.
 68. Adler, D.G., et al., Dye-free wire-guided cannulation of the biliary tree during ERCP is associated with high success and low complication rates: outcomes in a single operator experience of 822 cases. *Journal of clinical gastroenterology*, 2010. 44(3): p. e57-e62.
 69. Bailey, A., et al., A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*, 2008. 40(04): p. 296-301.
 70. Katsinelos, P., et al., A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct. *Endoscopy*, 2008. 40(04): p. 302-307.
 71. Kouklakis, G., et al., Evaluation of guide wire cannulation technique in elderly patients with choledocholithiasis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009. 18(2): p. 185-188.
 72. Lee, T.H., et al., Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy*, 2009. 69(3): p. 444-449.
 73. Lella, F., et al., A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2004. 59(7): p. 830-834.
 74. Sasahira, N., et al., Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: the multicenter randomized controlled EDUCATION trial. *Endoscopy*, 2015. 47(05): p. 421-429.
 75. Noel, R., et al., A 10-year study of rendezvous intraoperative endoscopic retrograde cholangiography during cholecystectomy and the risk of post-ERCP pancreatitis. *Surgical endoscopy*, 2013. 27(7): p. 2498-2503.
 76. Swahn, F., et al., Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures. *The American journal of gastroenterology*, 2013. 108(4): p. 552-559.

77. Elta, G.H., et al., Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointestinal endoscopy*, 1998. 47(2): p. 149-153.
78. MacIntosh, D.G., J. Love, and N.S. Abraham, Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy*, 2004. 60(4): p. 551-556.
79. Verma, D., A. Kapadia, and D.G. Adler, Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointestinal endoscopy*, 2007. 66(2): p. 283-290.
80. Siegel, J.H., A. Veerappan, and R. Tucker, Bipolar versus monopolar sphincterotomy: a prospective trial. *American Journal of Gastroenterology*, 1994. 89(10).
81. Norton, I.D., et al., A randomized trial of endoscopic biliary sphincterotomy using pure-cut versus combined cut and coagulation waveforms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2005. 3(10): p. 1029-1033.
82. Perini, R.F., et al., Post-sphincterotomy bleeding after the introduction of microprocessor-controlled electrosurgery: does the new technology make the difference? *Gastrointestinal endoscopy*, 2005. 61(1): p. 53-57.
83. Hanna, M.S., et al., UK wide survey on the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*, 2014. 5(2): p. 103-110.
84. Dai, H.-F., X.-W. Wang, and K. Zhao, Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009. 8(1): p. 11-6.
85. Ding, X., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2012. 76(6): p. 1152-1159.
86. Elmunzer, B.J., et al., A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*, 2008. 57(9): p. 1262-1267.
87. Katsinelos, P., et al., Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy*, 2012. 44(01): p. 53-59.

88. Otsuka, T., et al., Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *Journal of gastroenterology*, 2012. 47(8): p. 912-917.
89. Ahmad, D., et al., The Effect of Indomethacin in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas*, 2014. 43(3): p. 338-342.
90. Puig, I., et al., How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92922.
91. Sethi, S., et al., A Meta-Analysis on the Role of Rectal Diclofenac and Indomethacin in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Pancreas*, 2014. 43(2): p. 190-197.
92. Sun, H.-L., et al., Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *the surgeon*, 2014. 12(3): p. 141-147.
93. Yaghoobi, M., et al., Meta- analysis: rectal indomethacin for the prevention of post- ERCP pancreatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2013. 38(9): p. 995-1001.
94. Yuhara, H., et al., Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *Journal of gastroenterology*, 2014. 49(3): p. 388-399.
95. Döbrönte, Z., et al., Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(29): p. 10151-10157.
96. Lua, G.W., R. Muthukaruppan, and J. Menon, Can Rectal Diclofenac Prevent Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? *Digestive diseases and sciences*, 2015. 60(10): p. 3118-3123.
97. Cheon, Y.K., et al., Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointestinal endoscopy*, 2007. 66(6): p. 1126-1132.
98. Lee, T.Y., et al., Oral udenafil and aceclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk

- patients: a randomized multicenter study. *The Korean journal of internal medicine*, 2015. 30(5): p. 602.
99. Elmi, F., et al., M1477: A Prospective, Multicenter, Randomized, Double Blinded Controlled Study to Determine Whether a Single Dose of Intraduodenal Indomethacin Can Decrease the Incidence and Severity of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2010. 71(5): p. AB232.
 100. Senol, A., U. Saritas, and H. Demirkan, Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(32): p. 3999-4004.
 101. Park, S.W., et al., Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy*, 2015. 47(01): p. 33-39.
 102. Bhatia, V., et al., A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 2011. 45(2): p. 170-176.
 103. Andriulli, A., et al., Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2007. 65(4): p. 624-632.
 104. Qin, X., et al., Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2015. 21(6): p. 372.
 105. Li, Z.-S., et al., Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The American journal of gastroenterology*, 2007. 102(1): p. 46-51.
 106. Bai, Y., et al., Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas*, 2008. 37(3): p. 241-246.
 107. Omata, F., et al., Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Journal of gastroenterology*, 2010. 45(8): p. 885-895.

108. Zhang, Y., et al., Meta- analysis: octreotide prevents post- ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2009. 29(11): p. 1155-1164.
109. Seta, T. and Y. Noguchi, Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 2011. 73(4): p. 700-706. e2.
110. Yu, G., et al., Nafamostat mesilate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *Pancreas*, 2015. 44(4): p. 561-9.
111. Yoo, Y.W. and S.-W. Cha, The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gut Liver*, 2012. 6(2): p. 256-261.
112. Chen, S., et al., Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the Emperor's New Clothes or Aladdin's Magic Lamp? *Pancreas*, 2010. 39(8): p. 1231-1237.
113. Wu, B.U., et al., Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011. 9(8): p. 710-717. e1.
114. Kellum, J.A., M. Song, and J. Li, Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2004. 286(4): p. R686-R692.
115. Buxbaum, J., et al., Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014. 12(2): p. 303-307. e1.
116. Elmunzer, B.J., Aggressive Intravenous Fluid Resuscitation for Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Finally on the Right Track. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014. 12(2): p. 308-310.
117. DiMagno, M.J., et al., Do larger periprocedural fluid volumes reduce the severity of post-ERCP pancreatitis? *Pancreas*, 2014. 43(4): p. 642.

118. Sagi, S.V., et al., Association of greater intravenous volume infusion with shorter hospitalization for patients with post- ERCP pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2014. 29(6): p. 1316-1320.
119. Grunwald, D., V. Wadhwa, and M.S. Sawhney, Hemodynamic variation and intravenous fluids administered during ERCP and the association with post-ERCP pancreatitis. *Pancreas*, 2016. 45(2): p. 293-297.
120. Shaygan-nejad, A., et al., Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2015. 20(9): p. 838.
121. Choi, J.-H., et al., Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017. 15(1): p. 86-92. e1.
122. Zhang, Z.-F., et al., Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution in Prevention of Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical gastroenterology*, 2017. 51(3): p. e17-e26.
123. Mok, S.R., et al., Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2016.
124. Howard, T.J., et al., Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery*, 1999. 126(4): p. 658-665.
125. Kumbhari, V., et al., Algorithm for the management of ERCP-related perforations. *Gastrointestinal endoscopy*, 2016. 83(5): p. 934-943.
126. Vezakis, A., G. Fragulidis, and A. Polydorou, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: Diagnosis and management. *World J Gastrointest Endosc*, 2015. 7(14): p. 1135-41.
127. Enns, R., et al., ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*, 2002. 34(04): p. 293-298.

128. Paspatis, G.A., et al., Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, 2014. 46(08): p. 693-711.
129. Kullman, E., et al., Bacteremia following diagnostic and therapeutic ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*, 1992. 38(4): p. 444-449.
130. Anderson, D.J., et al., Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control*, 2008. 36(8): p. 592-4.
131. Inamdar, S., et al., Decompensated cirrhosis may be a risk factor for adverse events in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver International*, 2016. 36(10): p. 1457-1463.
132. Fisher, L., A. Fisher, and A. Thomson, Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. 63(7): p. 948-955.

