

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ali DEMİR

OKTREOTİD PROFLAKSİSİ' NİN
POST-ERCP PANKREATİT GELİŞİMİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Dilek ARICIGİL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali DEMİR

KONYA

2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP).....	2
2.1.1. ERCP'nin Tanımı.....	2
2.1.2. ERCP Tekniği	3
2.1.3. Diagnostik ERCP	4
2.1.4. Terapötik ERCP	4
2.1.5. ERCP'yi Kimler Yapabilir?	4
2.1.6. ERCP Endikasyonları.....	5
2.1.7. ERCP Kontrendikasyonları	6
2.1.7.1. Mutlak Kontrendikasyonlar	6
2.1.7.2. Rölatif Kontrendikasyonlar.....	6
2.1.8. ERCP Komplikasyonları	6
2.2. Post-ERCP Pankreatit	7
2.2.1. Post-ERCP Pankreatitin Tanımı	7
2.2.2. Post-ERCP Pankreatit İnsidansı.....	8
2.2.3. Post-ERCP Pankreatit Patofizyolojisi	10
2.2.4. Post-ERCP Pankreatit Önceden Tahmin Edilebilir mi?	11
2.2.5. Post-ERCP Pankreatit Profilaksisi.	13
2.2.5.1. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH).....	13
2.2.5.2. Somatostatin.....	14
2.2.5.3. Gabexate Mesilate (GM).....	15
2.2.5.4. Antibiyotikler.....	16
2.2.5.5. Nitrogliserin	17
2.2.5.6. İnterlökin-10 (IL-10)	17
2.2.5.7. Kortikosteroidler	18
2.2.5.8. Nifedipin	19
2.2.5.9. Diğer Medikal Ajanlar	19
2.2.5.10. Oktreotid	20
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. Çalışma Etik Kurul Onayı ve Finansal Desteği.....	22
3.2. Çalışma Dizaynı.....	22
3.3. İşlemlerde Kullanılan Cihazlar.....	23
3.4. Laboratuvar Testlerinin Çalışılması.....	24
3.5. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	25
4.2. Her İki Grupta Pre-ERCP Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	25
4.3. Her İki Grupta ERCP İşlem Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	26
4.4. Her İki Grupta Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	28
4.5. Post-ERCP Hiperamilazemi.....	29
4.6. Post-ERCP Karın Ağrısı.....	30
4.7. Post-ERCP Pankreatit.....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	36
6. ÖZET	43
7. ABSTRACT	45
8. KAYNAKLAR.....	47
9. TEŞEKKÜR.....	58

KISALTMALAR

ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
PEP	: Post-ERCP Pankreatit
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ASGE	: American Society for Gastrointestinal Endoscopy
ESGE	: European Society of Gastrointestinal Endoscopy
SOD	: Oddi Sfinkter Disfonksiyonu
TAP	: Tripsinojen Aktive Edici Peptid
CRP	: C-reaktif Protein
IL	: İnterlökin
NSAID	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PAF	: Platelet Aktive Edici Peptid
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
TNF	: Tümör nekroz faktör
GM	: Gabaxate Mesilate
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
WBC	: White blood cell (lökosit)
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfotaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz

ŞEKİLLER

sayfa

Şekil 1. ERCP işleminin şekil üzerinde gösterilmesi2

Şekil 2. Opak madde eşliğinde safra yollarının skopik görüntüsü3

TABLÖLAR

sayfa

Tablo 1. Post-ERCP pankreatit insidansını etkileyen faktörler	9
Tablo 2. Hastaların cinsiyet dağılımı	25
Tablo 3. Hastaların yaş ortalamaları ve standart sapmaları	25
Tablo 4. Oktreotid ve kontrol grubunda ERCP işlem özellikleri.....	26
Tablo 5. Oktreotid ve kontrol grubunda endoskopik papillotomi uygulamaları.....	27
Tablo 6. Oktreotid ve kontrol grubunda balon ile sıvazlama uygulamaları.....	27
Tablo 7. Laboratuvar parametrelerinin her iki gruba olan istatistiksel analizi	28
Tablo 8. Her iki grupta ERCP öncesi ve 8 saat sonrası Amilaz ve Lökosit değerleri	29
Tablo 9. Oktreotid ve kontrol grubunda post-ERCP hiperamilazemi gelişimi.....	29
Tablo 10. Post-ERCP abdominal ağrı gelişimi.....	30
Tablo 11. PEP gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet dağılımı	30
Tablo 12. PEP (+) ve (-) Hastalarda Laboratuvar Parametreleri.....	32
Tablo 13. Endoskopik Papillotominin PEP Gelişimi ile İlişkisi.....	33
Tablo 14. Koledoğun Balonla Sıvazlanmasının PEP Gelişimi ile İlişkisi.....	34
Tablo 15. Koledokta Darlık Olmasının PEP Gelişimi ile İlişkisi.....	34
Tablo 16. Koledoğa Stent Yerleştirilmesinin PEP Gelişimi ile İlişkisi.....	34
Tablo 17. Oktreotid ve kontrol grubunda PEP gelişimi.....	35

1. GİRİŞ

Safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisinde ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi) işlemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Koledok kanalına sistik kanal, karaciğer ana safra kanalı ve pankreas kanalının açılmasının önemi, koledok kanalının cerrahi olarak ulaşılması zor bir anatomik lokalizasyonda olması, cerrahi işlem yapılsa dahi sonrasında morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması sebebiyle bu anatomik bölgenin hastalıklarında ERCP ön plana çıkmaktadır.

Diagnostik ve terapötik amaçlı yapılabilen bu işlem, çoğu hastada hayat kurtarıcı bir uygulamadır. Bununla beraber yapılması zor, deneyim gerektiren, morbidite ve mortalite riski de olabilen önemli bir işlemdir. İnvaziv bir girişim olması sebebiyle uygulama esnasında veya sonrasında pankreas enzim yüksekliği, pankreatit, kanama, enfeksiyon, perforasyon, kontrast alerjisi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonların gelişmesinde hem hastaya bağlı faktörler, hem de işlem ve işlemciye bağlı faktörler rol oynamaktadır.

Post-ERCP pankreatit, genellikle hiperamilazemiye eşlik eden inatçı ve şiddetli üst karın ağrısı ve sıklıkla bulantı-kusma ile birliktedir. Birçok prospektif seride post-ERCP pankreatit oranı %2-9 arasında bildirilmektedir. Bu oran genellikle diagnostik ERCP' de %3, terapötik ERCP' de %5 civarındadır. Çok ciddi sonuçlara da yol açabilecek bu tablonun önlenmesi için henüz bir ilaç, yöntem veya uygulama mevcut değildir. Son yıllardaki çalışmalar bu konu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Birtakım endoskopik tekniklerin uygulanması ile post-ERCP pankreatit gelişim riski azaltılabilse de, farmakolojik profilaksinin rolü net değildir. Bu amaçla somatostatin, oktreotid, glukagon, gabaexate mesilate, heparin, non-steroid antiinflamatuvarlar, nifedipin, lidokain gibi ajanlarla çalışmalar yapılmıştır. Bir uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotidin değişik doz ve sürelerde verilmesiyle yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Henüz yeterli sayıda araştırma ve varılmış bir kanaat mevcut değildir.

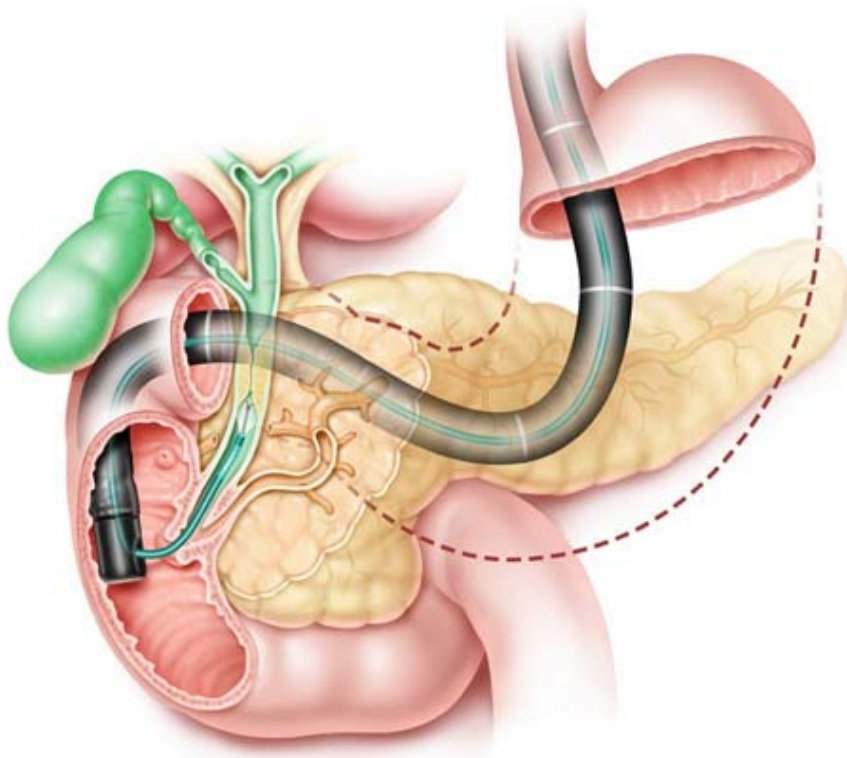
Bu çalışmada; pankreatit tedavisinde, pankreatik cerrahide, pankreatik komplikasyonların engellenmesinde kullanılan ve akut pankreatit oluşma insidansını azalttığı bilinen oktreotidin, post-ERCP pankreatit profilaksisinde de aynı etkinliği gösterip göstermeyeceğinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

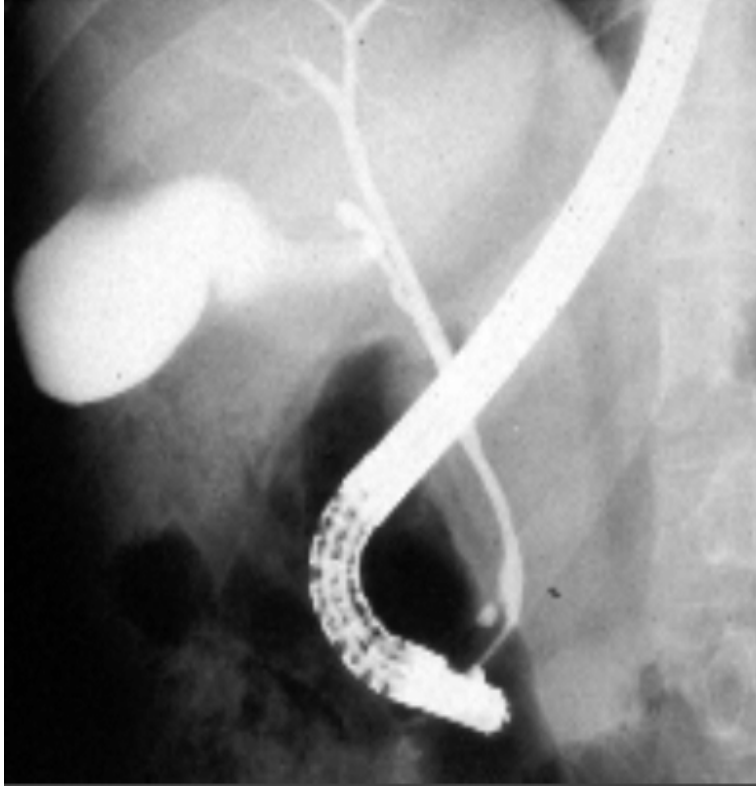
2.1. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

2.1.1. ERCP nin Tanımı

Oblik görüşlü üst gastrointestinal sistem endoskopu ile duodenumun ikinci kısmındaki ampulla vaterinin dilate edilerek veya sfinkterotomi yapılarak, kılavuz tel kullanılarak veya kullanılmadan direkt olarak kanüle edilmesi, bu kanülden opak madde verilerek biliyer sistemin ve/veya pankreatik kanalın skopi altında görüntülenmesi ve istenilen safhalarda filmlerin çekilerek teşhis konulması, taş ya da çeşitli sebeplerle darlık olması durumlarında aynı seansta endoskop içerisinden geçebilen basket ya da balon kataterler kullanılarak taşın alınması ve/veya darlığın açılması, gerekli durumlarda da stent konulması işlemine endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) denilir (1-3).



Şekil 1. ERCP işleminin şekil üzerinde gösterilmesi



Şekil 2. Opak madde eşliğinde safra yollarının skopik görüntüsü

Yukarıdaki tanımdan anlaşılacağı üzere ERCP, endoskopi eşliğinde radyolojik görüntülemenin yapılarak teşhisin konulduğu, aynı seansta tedavinin de yapılabildiği kompleks bir işlemdir. Bu kompleks işlemin uygulanması oldukça zor olup, akademik merkezlerde bu konu üzerinde iyi eğitim almış akademisyenlerce öğrenilmesi tavsiye edilmektedir. İyi ellerde başarı oranı %95' lere kadar çıkan hayat kurtarıcı bir prosedür olup, deneyimli olmayan ellerde ciddi morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (1,2).

2.1.2. ERCP Tekniği

Hasta x-ray masasına yatar. İlgili radyolojik aygıtlar ve floroskopi cihazı odada bulunur. Premedikasyonu takiben hasta sol yanına yatırılır. Küçük monitorize aygıtlar hastanın göğsüne ve parmağına yerleştirilir. Amaç ERCP işlemi sırasında hastanın nabız, tansiyon ve kan oksijen düzeylerinin hemşire tarafından takibini sağlamaktır. Farenksten duodenoskop ile geçilir. Sonra özofagus, mide ve duodenumda ilerlenir. Özofagus, mide, duodenum hızla incelenir ve duodenum ikinci segmente ulaşılır. Ampulla vateri duodenum ikinci segmentinde ve medial duvarda sıklıkla yerleşmiştir. Periampüller bölge dikkatlice incelenir. Bu aşamada endoskopun baston şeklini alması amacıyla up-right yaptırılarak endoskop geri çekilir. Bu şekilde sağlanan özel pozisyonda papilla ERCP için en ideal

pozisyona getirilmiş olur. Endoskopun içinden bir kataterle girilir ve kataterin endoskopun ucundan çıkması için katater itilir. Duodenoskopun ucundan çıkmış olan katater ile ampulla orifisine girilir. Ampullaya bir kez girdikten sonra kanal içerisinde bir kaç mm ilerletilir ve küçük volümde kontrast verilerek kanal floroskopi altında görünür hale getirilebilir; buna ‘test atışı’ denir. Bundan sonra pankreatik kanal ve/veya safra kanalı selektif olarak kanüle edilir ve kontrast verilerek görünür hale getirilir. Bazı merkezlerde ise özellikle selektif koledok kanülasyonu yapılacak vakalarda, pankreatik kanala opak madde gitmemesi için, kanülasyondan sonra opak madde verilir. ERCP katateri içerisinden bir tel geçirilerek telin gidiş yönüne göre de koledok ve pankreas kanalı kanüle edilebilir. Floroskopi, kataterin uygun yerleşip yerleşmediğini anlamak için kullanılır. Bu sırada grafilere alınarak kayıt yapılabilir.(4-7).

2.1.3. Diagnostik ERCP

Kanülizasyondan sonra opak madde biliyer ağaca ve pankreatik kanala enjekte edilir. Skopi altında her iki sistem görünür hale gelir. Bu şekilde birçok biliyer ve pankreatik hastalık tanısı konulabilir. Bu işlem esnasında anormal görüntüsü olan papilladan biyopsi, fırça sitolojisi ve duktal darlıklardan biyopsi alınabilir.

2.1.4. Terapötik ERCP

Diagnostik ERCP için gerekli olan becerilere ek olarak taş ekstraksiyonu, darlık dilatasyonu, malign darlıklarda ek olarak lazer ve radyofrekans uygulaması, papillotomi ve plastik veya metal stent takabilme gibi manüplasyonları da içermektedir.

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile diagnostik ERCP’ nin yüksek korelasyonu, diagnostik amaçlı ERCP gereksinimini azaltmıştır. Bu görüntülemelerde bir patoloji görülürse, terapötik amaçlı ERCP tercih edilmektedir (3).

2.1.5. ERCP’yi Kimler Yapabilir?

ERCP el becerisi ve tecrübe birikimi gerektiren karmaşık bir işlemdir. Her gastroenteroloğun yapması uygun değildir. ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)’ye göre üç yıllık asistanlığa ek olarak akademik bir yerde sadece ERCP konusunda bir yıl uygulamalı eğitim aldıktan sonra ERCP yapılması tavsiye edilmektedir. ASGE’ye göre bir gastroenteroloğun ERCP yapabilmesi için bu eğitim süreci içerisinde en

az 75 diagnostik, 25 terapötik ERCP yapmış olması gerekmektedir. Buna göre standart gastroenteroloji ihtisası almış hekimlerin yukarıda bahsedilen bir yıllık eğitimi almadan ERCP yapmalarını ASGE uygun görmemektedir. Bu eğitimde sadece endoskopi simülatörlerini kullanmanın da yeterli olmadığı konusunda fikir birliği mevcuttur (1-3).

2.1.6. ERCP Endikasyonları

ERCP endikasyonları şunlardır (1-3,8-10):

a- Diagnostik Endikasyonlar:

- Sebebi açıklanamayan sarılık ve kolestaz
- Diğer tetkiklerle sebebi açıklanamayan karın ağrılarında
- Postkolesistektomi yakınmaları
- Travma, karaciğer rezeksiyonu veya laparoskopik kolesistektomi sonrası gelişen safra kaçaklarında; kaçığın yerini belirlemede ve gerekirse stent takılmasında
- Akut kolanjit
- Akut taşlı kolesistit
- Safra yollarının radyolojik incelemelerle tespit edilen anormallikleri
- Oddi sfinkter manometrisi
- Pankreas orijinli olduğu düşünülen kronik üst kadran ağrısı
- Açıklanamayan kilo kaybı, steatore
- Açıklanamayan rekürren pankreatit atakları
- Pankreasın radyolojik incelemelerde tespit edilen anormalliklerinin incelenmesi
- Safra kanalları ya da pankreas kanalından fırçalama örneği, safra veya pankreatik sıvı örneği elde edilmesi için
- İnflamatuvar barsak hastalığı, AIDS gibi hastalıklarda sklerozan kolanjit taramasında

b- Terapötik Endikasyonlar:

- Endoskopik Sfinkterotomi
- Ampulladan biyopsi alınması gereken durumlar
- Pankreatik ya da biliyer darlıklarda veya kanallara basılarda; drenajın sağlanmasına yönelik stent yerleştirilmesi
- Safra yolu taşlarının balon ya da basket ile temizlenmesi, mekanik litotripsi
- Endoskopik kist-gastrostomi
- Pankreato-biliyer striktürlere balon dilatasyonu

2.1.7. ERCP Kontrendikasyonları

2.1.7.1. Mutlak Kontrendikasyonlar

- Farenks veya özofagus obstrüksiyonları
- Aktif koagülopati
- Kontrast maddeye karşı anaflaktik reaksiyon (15,16)

2.1.7.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Özofagus ve/veya gastrik varisli portal hipertansiyon
- Akut pankreatit (taşa bağlı pankreatit hariç)
- Yakın zamanda ortaya çıkan myokard enfarktüsü
- Ciddi kardiyopulmoner hastalık (17)

2.1.8. ERCP Komplikasyonları

ERCP'nin komplikasyonları şunlardır (11-14):

- Pankreatit (%2-9)
- Papillotomiye bağlı kanama (%1-2)
- Kolanjit (%1-3; safra kesesine basınçlı opak madde verildiği zaman; opak madde geri drene olamazsa meydana gelebilir)

- Kolesistit (%0.5; tıkalı safra yollarına basınçlı opak madde verildiği zaman; opak madde geri drene olamazsa meydana gelebilir)
- Septik şok (endoskop ve aksesuarlarının iyi temizlenmediği durumlarda meydana gelebilir)
- Perforasyon (%0.3-0.6; servikal özofagusta, özofagogastrik bileşkede, bulbusta veya papillotomi esnasında meydana gelebilir)
- Methemoglobinemi (kullanılan lokal anesteziye bağlı ortaya çıkabilir)
- Ölüm (% 0.1)

2.2. Post-ERCP Pankreatit (PEP)

2.2.1. Post-ERCP Pankreatitin Tanımı

Diagnostik veya terapötik ERCP işleminden sonra; hastada devam eden inatçı karın ağrısının olması, serumda pankreatik enzimlerin yükselmesi ve 2 günden daha fazla hospitalizasyon gereksinimi post-ERCP pankreatit (PEP) olarak tanımlanabilir (18).

ERCP işleminden sonra hastaların %70' nde 2-4 saat içinde epigastrik ağrı ve serum amilaz yüksekliği olmaktadır. Fakat bunlar pankreatit olmayan vakalarda ilk 12 saat içinde normale dönmektedir. Bu iki parametrenin uzaması post-ERCP pankreatit lehine yorumlanmaktadır. Epigastik bölgede lokalize olan bu ağrıya pankreatik ağrı da denilmektedir (19).

Bazı merkezlere göre 24 saatin üzerinde devam eden ağrı ile birlikte kandaki amilaz seviyesinin normal değerin üst sınırından 3 kat yüksek olması ve bunun 24 saat sonra da devam etmesi pankreatit olarak tanımlanmıştır (19).

Şuan ki bilgilerimize göre post-ERCP pankreatit, ERCP'yi takiben oluşan akut pankreatit olarak tanımlanabilir. Post-ERCP pankreatitin standardize edilmiş teşhis kriteri yoktur (20). Cotton ve arkadaşları tarafından post-ERCP pankreatit (PEP) önem derecesine göre sınıflandırılmıştır (18). Buna göre;

- Hafif dereceli PEP:

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

- Orta dereceli PEP:

4-10 gün hospitalizasyon gereksinimi

- Ağır dereceli PEP:

10 günden fazla hospitalizasyon gereksinimi, hemorajik pankreatit ve nekroz gelişimi, psödokist gelişimi veya perkütan drenaj gibi müdahaleler

2.2.2. Post-ERCP Pankreatit İnsidansı

Post-ERCP pankreatit, en sık ve en korkulan ERCP komplikasyonu olup %1.3-24.4 arasında değişen oranlarda, yüksek riskli vakalarda ise %30-40 arasında görüldüğü bildirilmektedir. Post-ERCP pankreatitin ciddiyetini ve insidansını azaltmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Post-ERCP pankreatit için risk faktörlerini belirleyerek yüksek riskli hastalarda işlemi yapmamak, mutlaka yapılması gerekiyorsa endoskopik ve farmakolojik profilaksilerin yapılması sağlanmalıdır (21,22).

İnsidansın değişik yayınlarda çok farklı verilmesinin sebepleri çok fazladır. Bunlardan birisi ERCP'nin diagnostik ya da terapötik olarak yapılmasıdır. Terapötik ERCP sonrası pankreatit insidansı daha yüksektir. Diagnostik ERCP sonrası pankreatit insidansı %0.4-1.5, terapötik ERCP sonrası pankreatit gelişim insidansı %1.6-5.4 olarak rapor edilmiştir (20-23). Tüm işlemler gözönüne alındığında genel olarak post-ERCP pankreatit oranı ortalama % 2-9'dur.

ERCP'yi yapan gastroenteroloğun tecrübesi de sonucu etkileyen en önemli parametrelerden birisidir. Fakat çalışmalarda genellikle hekimin becerisine göre başarı oranları bildirilmemiştir. Bu yüzden post-ERCP pankreatiti hekimin tecrübesine göre karşılaştırmak ve bir sonuç çıkarmak çok zordur (21,22,24).

Ayrıca yüksek riskli hastalarda ERCP esnasında pankreas kanalına stent yerleştirmenin de post-ERCP pankreatit riskini azalttığı bildirilmektedir. Böylece stent konulup konulmaması da pankreatit insidansını etkileyen bir diğer konudur (25). Post-ERCP pankreatit insidansını etkileyen faktörler aşağıda belirtilmiştir (22,26-28).

Tablo 1. Post-ERCP pankreatit insidansını etkileyen faktörler

Hastaya bağı faktörler

- Post-ERCP pankreatit geçirme hikayesi
- Pankreas divisum
- Oddi sfinkter disfonksiyonu (SOD)
- Rekürren idyopatik pankreatit
- Kolesistektomi öyküsü
- Tekrarlayan karın ağrıları
- 60 yaş altı
- Kadın cinsiyet
- Periampüller divertikül
- Ana safra kanalı taşı
- Obstrüktif sarılık
- Distal safra kanalı çapının < 5mm olması

İşleme ve hekime bağı faktörler

- Minör papilla sfinkterotomisi
- Majör papilla pankreatic sfinkterotomisi
- Pankreatik sfinkterotomi (majör + minör)
- Güç kanülasyon
- Oddi sfinkter manometresi
- Pankreatik kanala stent yerleştirme
- Minör papilla kanülasyonu
- Terapötik ERCP işlemi
- Pankreas kanalına opak madde enjeksiyonu sayısı ve enjeksiyon basıncı
- Hekimin ERCP tecrübesi
- Balon dilatasyon yapılması
- Precut kesi yapılması
- Kullanılan kontrastın cinsi ve volümü
- Bakteriyel kontaminasyon
- Sfinkterotomi sırasında oluşan travma ve termal hasar

Risk faktörleri iyi bilindiği zaman hasta seçiminde özen gösterilecek, risk faktörleri doğrultusunda işlem dikkatli yapılacak ve post-ERCP pankreatit riski azalacaktır.

2.2.3. Post-ERCP Pankreatit Patofizyolojisi

Post-ERCP Pankreatitin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak etyolojinin multifaktöriyel olduğu (mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, bakteriyolojik ve termal) düşünülmektedir. Tetikleyen mekanizmanın ise pankreatik enzimlerin otodigesyonu ve hücre hasarında asiner hücrelerin proteolitik enzimlerinin prematür intrasellllüler aktivasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (29).

Spesifik risk faktörleri post-ERCP pankreatiti başlatabilmektedir. Bu faktörlerin bir kısmı hastaya bir kısmı da işleme ve hekime bağlıdır. Bununla beraber raporlanan risk faktörleri yayından yayına çok değişmektedir. Bu farklılıklar hasta gruplarının çok değişik olmasından, endoskopi yapma becerisinin farklı olmasından, değişik kanülasyon tekniklerinden ve post-ERCP pankreatitin farklı tanımlanmasından kaynaklanmaktadır (21,22,24).

Deneysel çalışmalar göstermiştir ki; akut pankreatitin başlangıcında asiner hücrelerdeki sindirim enzimleri aktiflenmektedir. Başlangıçta sindirim enzimleri ve lizozomal hidrolaz enzimleri geniş sitoplazma vakuollerinde birlikte toplanmaktadır. Bu birliktelik sindirim enzimlerinden özellikle tripsinin aktive olmasına yol açmaktadır. Tripsinojen; tripsine, tripsinojen-2 ye, tripsinojen aktive edici faktöre ve tripsin 2 alfa-1 antitripsin kompleksine dönüştüğünde kana salınır. Bunlar proteolitik aktivasyon belirteçleridir. Pankreatik reaksiyon başladığında bu belirteçler kanda ve idrarda ölçülebilir. Ayrıca bu inflamatuvar süreçte değişik interlökinler ve C-reaktif protein de rol oynar ve pankreatitin ciddiyetini tahmin etmede, pankreatitin takibinde kullanılabilirler. Bazı ilaçlar bu proteolitik aktivasyonu azaltarak ya da durdurarak pankreasın inflamatuvar cevabını azaltmaktadır (29-32).

Mekanik ya da kimyasal olsun proteolitik aktivasyon hala tartışma konusudur.

Papilla kanülasyonu esnasında yapılan travma, papil ödeminin veya oddi sfikter spazmının en yaygın sebebidir. Bu durumda pankreas sıvısı ve safra; pankreas içine akmakta ve pankreatik inflamasyonu başlatmaktadır. Post-ERCP pankreatit gelişmesinde en önemli ve en yaygın görülen sebep budur. Sfinkterotomi yapılan hastalardaki pankreatit ile diagnostik ERCP sonrası görülen pankreatit karşılaştırıldığında sfinkterotomi sonrası görülen pankreatitin daha ciddi olduğu görülmektedir. Bunun sebebi de daha önce açıklanan mekanizmadır (23,32).

Pankreatografi için kontrast madde kullanımı da pankreatiti indükleyen diğer bir mekanizmadır. Kontrast maddenin osmolaritesi ve iyonik natürü post-ERCP pankreatit gelişmesinden sorumlu olabilir. Çünkü; pankreatik sıvıdaki tripsinojen, kontrast madde ile tripsine döner. Daha önceden çeşitli kontrast maddelerle yapılmış çalışmalarda sadece düşük osmolaritesi olan kontrast maddelerin daha güvenli olduğu bildirilmiştir (33). Yüksek basınçta verilen opak madde enjeksiyonu da post-ERCP pankreatit riskini artırmaktadır.

Post-ERCP pankreatit gelişmesinde etkili olduğu düşünülen diğer bir sebep ERCP esnasında yapılan manevralarla barsak içeriğindeki bakterilerin kontamine olmasıyla enzim aktivasyonunun başlamasıdır. Bu şekilde oluşan post-ERCP pankreatitte antibiyotik ve enzim inhibitörlerinin kombine kullanımı tedavide fayda sağlayabilir (34)

2.2.4. Post-ERCP Pankreatit Önceden Tahmin Edilebilir mi?

İşlemden sonra başlayan ve 24 saat içinde kaybolmayan ağrı, pankreatit ağrısı olarak değerlendirilir. Ayrıca laboratuvar olarak post-ERCP pankreatite işaret eden parametreler mevcuttur. Bunlar:

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

Serum pankreatik enzimleri ERCP manüplasyonundan sonra hastaların %70'nde artabilir. Pankreatit oluşmamışsa serum amilaz seviyesi 90. dakika ile 4. saat arasındaki bir zamanda pik yapar ve 24-48 saat içinde normale döner. Post-ERCP pankreatit gelişen hastalarda, pankreatit gelişme derecesi ile orantılı olarak yüksek kalır. Bununla beraber serum amilaz seviyesinin yükselmesi pankreatik tipte ağrı mevcudiyetinde anlamlıdır ve ancak o zaman post-ERCP pankreatit tanısı koyulabilir (32).

ERCP den 4 saat sonraki serum amilazının normalin üst sınırının 1.5 katı kadar yükselmesi neticesinde post-ERCP pankreatit beklenmezken, bu değer aynı süre içinde 3 katı kadar yükseliyorsa çok yüksek ihtimalle hastada işleme bağlı pankreatit gelişiyor anlamındadır. 2-6 saat içinde serum amilaz seviyesi normal üst sınırın 6 katına ulaşıyorsa o zaman böyle bir hastada %100 ihtimalle post-ERCP pankreatit gelişecektir anlamı ortaya çıkar (32).

İdrar amilazı da post-ERCP pankreatit gelişip gelişmediğini takip etmede kullanılabilir. Test pankreatit tanısı için %79 sensitiviteye, %80 spesifiteye sahiptir (32).

Serumda tripsinojen-2 seviyelerinin yükselmesi de pankreatit gelişini gösteren testlerden birisidir. Post-ERCP pankreatit gelişmekte olan hastalarda ERCP'den sonra 1. saatte serumda tripsinojen-2 seviyeleri yükselmeye başlar ve 6. saatte pik yapar. Bu yükselme pankreatitin derecesi ile orantılıdır. 1. saatte tripsinojen-2'nin üç kat artması %74

sensitivite ve %87 spesifite oranları ile tanı koydurabilir. Tripsinojen-2'nin idrarda yükselmesi de pankreatit gelişmekte olduğunu gösterir. Prosedürden 6 saat sonra idrar tripsinojen-2 testi %81 sensitivite ve %90 spesifite oranları ile tanı koydurabilir. ERCP'den 6 saat sonra yapılan idrar testinin negatif olması pankreatit gelişmediği anlamına gelir (32). Tripsin 2 alfa-1 antitripsin kompleksi, ERCP'den 24 saat sonra dahi anlamlı bir yükselme göstermez.

Tripsinojen aktif formu olan tripsine dönüştüğü zaman, pankreasta tripsinojen aktive edici peptid (TAP) oluşmaya başlar. Akut pankreatit geliştiğinde idrar ve kanda TAP seviyeleri artmaya başlar. Ayrıca bir çalışmada 4 saat sonraki idrar TAP seviyelerini ölçmenin post-ERCP pankreatit gelişip gelişmediğini göstermede değerli olmadığı bildirilmiştir.

Unutulmaması gereken diğer bir konu ise; bu parametrelerin pankreas ve safra kanalı malignitelerinde, psödokist ve kolanjit tablolarında da arttığıdır. Üstelik bu parametreler 6 saat sonra gelişebilecek pankreatit hakkında bize yol gösterecektir. Zaten bu sürede klinik ancak gelişmeye başlayacağı için proteolitik belirteçlerin kullanımı çok da anlamlı değildir, bu yüzden kullanımı yaygınlaşmamıştır.

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

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

Sonuç olarak, post-ERCP pankreatit gelişeceğinden şüphelenilen vakalarda 4-6 saat sonra yapılan bu labotatuvar testleri, klinikle de beraber değerlendirilerek hastada gelecek saatlerdeki pankreatit oluşumu hakkında bilgi verebilir (32).

2.2.5. Post-ERCP Pankreatit Profleksisi

Bugüne kadar birçok medikal ajan post-ERCP pankreatit profleksisi için kullanılmıştır. Bu ajanların kullanımı ile ilgili sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

2.2.5.1. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH)

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparin gibi glikozaminoglikan yapısında bileşiklerdir. Etkilerini faktör Xa ve trombini inhibe ederek gösterirler. LMWH ve heparin arasındaki en önemli fark LMWH'in faktör Xa' ya karşı aktivitesinin trombine olan aktivitesinden fazla olmasıdır. LMWH grubu ilaçların en az heparin kadar antitrombotik aktivitelerinin olduğu; hemoraji risklerinin ise daha az olduğu bildirilmektedir. Bu yüzden tromboemboli riski olan hastalarda profilaktik ya da tedavi amaçlı kullanılmaktadır (35,36).

LMWH'in heparine göre en önemli avantajları; uygun farmakokinetik özelliklerinin daha fazla olmasıdır. LMWH'ler; plazma proteinlerine, kan hücrelerine ve endotele daha az bağlanarak tam bir biyoyararlanım sağlarlar. Plazma yarı ömürleri daha uzundur. Bütün bu özellikleri ile stabil bir antikoagülandırlar. Subkutan yolla günde bir ya da iki kez verilirler ve labotatuvar monitörizasyonu gerektirmezler. Böylece hospitalizasyon gerekmeden hastaların tedavi edilmesini sağlarlar (37,38).

Heparinin antiinflamatuvar etkisinin olduğu da bilinmektedir (39,40). Heparin bu etkiyi; IL-1 ve TNF'nin proinflamatuvar etkilerini inhibe ederek yapar. Heparinin bu etkisi antikoagülan özelliklerine bağlı değildir. Terapötik antikoagülasyon için önerilen dozların çok daha azında bile bu özellik görülür. IL-1 beta, bakteriyel lipopolisakkarit veya TNF-alfa kullanılarak invitro yapılan bir inflamasyon stimülasyonu çalışmasında lökosit-endotelyum ilişkisi, heparinin üç farklı tipi ile antikoagülan aktivitesi görülmeden, inhibe ettiği gösterilmiştir (41).

Fraksiyone olmamış heparinin inflamasyonu inhibe edici etkisi düşük molekül ağırlıklı heparinden çok daha fazladır. Fakat fraksiyone olmamış heparinin sfinkterotomi yapılan hastalarda kanama riskini düşük molekül ağırlıklı heparine göre daha çok artırdığı bildirilmiştir (42).

LMWH ve fraksiyone olmamış heparinin; post-ERCP pankreatit insidansını ve pankreatit derecesini azaltıp azaltmadığı cevaplanmamış bir soru olarak kalmıştır (42).

2.2.5.2. Somatostatin

Somatostatin insan vücudunda iki moleküler formda bulunan bir peptid hormondur. Bu formlardan birisi 14 aminoasit içeren somatostatin-14, diğeri 28 aminoasit içeren somatstatin-28'dir. Somatostatinin yarı ömrü 1.1-3 dakika arasında değişmektedir.

Bu yüzden tedavide etkili olabilmesi için intravenöz devamlı infüzyonu gereklidir. Somatostatin pankreas sekresyonunun potent inhibitörüdür. Bu yüzden post-ERCP pankreatit profilaksisinde en çok çalışılmış ajanlardan birisidir. Somatostatinin profilaktik potansiyeli multipl etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu etkileri; pankreas ekzokrin salgısının inhibisyonu, oddi sfinkter kontraksiyonunu azaltması, sitoprotektin ve sitokinlerin modülasyonunu sağlamasıdır. Birçok çalışmada somatostatinin post-ERCP pankreatit profilaksisindeki etkisi üzerinde çalışılmıştır (43).

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

Somatostatin kullanımı ile ilgili 12 klinik çalışmanın metaanalizinin yapıldığı başka bir araştırma; 321 somatostatin kullanılan hasta ve 325 kontrol grubu içermektedir. Pankreatit; somatostatin alan grubun %5.6'sında, kontrol grubunun ise %13.5'nde meydana gelmiştir. İşlem sonrası serum amilaz yüksekliği %44.9 hastada, kontrol grubunda ise %55 hastada görülmüştür. Somatostatin alan hastaların %13'ünde abdominal ağrı mevcutken, kontrol grubunun %31.6'sında abdominal ağrı görülmüştür. Ayrıca somatostatin ile tedavi edilen grubun sadece 13 tanesinde tek akut pankreatit atağı görülmüştür. Bu çalışma sonucuna göre, somatostatin infüzyonunun üç parametreyi de (pankreatit, hiperamilazemi ve pankreatik ağrı) olumlu yönde etkilediği kanaatine varılmıştır (45).

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

Bir çalışmada somatostatin ERCP'den 30 dakika önce verilmeye başlanmış ve 2 saat gibi kısa bir süre işlemden sonra devamlı infüzyon yapılmıştır. Somatostatinin bu şekilde kullanımının post-ERCP pankreatit profilaksisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (46).

Post-ERCP pankreatit için yüksek riskli hastalarda, işlemten sonra en az 12 saat devam edecek şekilde devamlı infüzyon tarzında somatostatin kullanımı önerilmektedir (47).

2.2.5.3. Gabexate Mesilate (GM)

Gabexate mesilate; sentetik, nonantijenik bir proteaz inhibitörüdür. 55 dakikalık bir yarı ömrü vardır. Tüm vücuda dağılır ve sonra böbrekten metabolize edilerek atılır. GM; tripsin, kallikrein, plazmin, trombin, fosfolipaz A2 ve C1 esteraz üzerine etkilidir. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda ve insan çalışmalarda GM'in post-ERCP pankreatit için profilaktik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. GM'in diğer bir etkisi de oddi sfinkterinde aktivasyon inhibisyonudur (48,49).

6 ayrı çalışmanın metaanalizinin yapıldığı 311 vakalık ve 369 kontrol olgusunun bulunduğu bir araştırmada ERCP'den sonra GM verilen hastalar akut pankreatit, hiperamilazemi, pankreatik ağrı açısından değerlendirilmiştir. GM grubunda hastaların % 1.6'sında, kontrol grubundaki hastaların ise % 6.5'nde akut pankreatit geliştiği görülmüştür. Hiperamilazemi ve pankreatik ağrı da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük oranda olduğu görülmüştür. GM'in hastalardaki bu üç sonuçta da anlamlı düzelmelere yol açtığı bildirilmiştir (43,44).

GM çok pahalı bir ilaçtır ve ERCP'den sonra 12 saat intravenöz infüzyon tarzında verilmelidir. Bu durum hastanede bir gün kalmayı gerektirmektedir. GM'in fiyatı ve bir günlük hospitalizasyon ücreti birleştirildiğinde, yüksek maliyetin profilaktik amaçlı GM kullanımını kısıtladığı ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı GM'in kısa süreli kullanımında etkinliğinin araştırılması için de bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde ERCP'den 30 dakika önce vermeye başlanmış ve işlemten sonra sadece 2 saat devam edilmiştir; sonuçta GM etkili bulunmamıştır. Benzer şekilde yapılan diğer bütün çalışmalar da bu sonucu teyit etmektedir (43,46,50).

Tüm bu çalışmalarda GM ve somatostatinin ERCP yapılan hastalarda 12 saatlik intravenöz infüzyon tarzında kullanımının benzer oranlarda faydasının olduğu görülmüştür. Ama somatostatin GM ile kıyaslandığında daha ucuzdur. GM; ABD dahil birçok ülkede pahalı olması nedeniyle ve kendisi kadar etkili olduğu için rutin kullanımda onay almamıştır. Somatostatin ise rutin klinik kullanım için birçok ülkede onay almıştır (43,50,51).

2.2.5.4. Antibiyotikler

Enterik bakterilerin post-ERCP pankreatitin patogenezinde rol oynadıkları tahmin edilmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında, antibiyotiklerin pankreatitin derecesini azalttığı ve surviyi uzattığı bildirilmiştir (52,53).

Obstrüktif sarılığı ve psödokistleri olan hastalarda ERCP'den önce rutin olarak antibiyotik kullanımının biliyer ve pankreatik sepsisi önlediği gösterilmiştir. Bununla beraber post-ERCP pankreatiti önlemede proflaktik antibiyotik kullanımının etkili olup olmadığını göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

315 olguluk bir çalışmada, ERCP'den 30 dakika önce intravenöz verilen 2 gram seftazidim'in post-ERCP pankreatit insidansını azalttığı bildirilmiştir. Antibakteriyel profilaksi alan grupta pankreatit %2.5 iken, almayan grupta %9.4 olduğu görülmüştür (54). Ancak yine de ERCP öncesi antibiyotik kullanımı tartışmalı olup, rutin olarak önerilmemektedir. Bu konu klinisyenlerin kendi tecrübeleri ile alakalıdır.

2.2.5.5. Nitrogliserin

Nitrogliserin (glyceryl trinitrate), kardiyovasküler hastalıklarda yaygın kullanılan hızlı ve kısa etkili bir organik nitrittir. Nitrogliserin, kuvvetli bir düz kas gevşeticisidir. Sublingual kullanımla bir ya da iki dakikada etkisi başlar ve 30 dakika içinde sonlanır. Nitrogliserin, oddi sfinkterinin tonusunu azaltarak safra akımının rezistansını azaltır. Oddi sfinkteri üzerine nitrogliserinin dilate edici etkisi ana safra yolunun kanülasyonunu kolaylaştırır ve safra yolundaki küçük taşların alınmasında da kolaylık sağlar. Nitrogliserinin oddi sfinkteri üzerindeki etkisi ortalama 15 dakika sürer (55,56).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 186 vakalık bir çalışmada ERCP'den 5 dakika önce hastalara sublingual 2 mg nitrogliserin verilmiş olup pankreatit insidansının, plasebo grubuna oranla nitrogliserin grubunda daha az olduğu tespit edilmiştir (%18'e %8). Fakat serum amilaz seviyelerinin her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür. Hastaların %50'den fazlası nitrogliserinden dolayı hipotansiyona girmiştir. Ayrıca nitrogliserin kullanımının özellikle diagnostik ERCP yapılan grupta proflaktik etkisinin en yüksek olduğu bildirilmiştir. Diagnostik ERCP yapılan grupta genellikle hastalar post-

ERCP pankreatit için düşük risk taşırlar. Üstelik diagnostik ERCP birçok merkezde noninvaziv tekniklerle (Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi - MRCP gibi) desteklenir. Bununla birlikte kullanımının kolay ve ucuz olması, nitrogliserini post-ERCP pankreatit için çekici bir proflaktik ajan haline getirmiştir. Fakat yine de rutin kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. İlaveten yüksek riskli hastalarda da faydası olup olmadığı gösterilmelidir (43,57).

2.2.5.6. İnterlökin-10 (IL-10)

Deneyssel örneklerde akut pankreatitin ciddiyetini azaltan bir majör antiinflamatuvar sitokindir. 137 hasta ile, tek bir merkezde, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada post-ERCP pankreatiti önlemede IL-10'un etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada rekombinant insan IL-10'u ERCP'den 30 dakika önce tek doz 4-20 mg/kg intravenöz olarak hastalara verilmiştir. IL-10 alan hastalarda, kontrol grubuna göre pankreatit gelişme insidansı anlamlı derecede az bulunmuştur (%9'a %24). IL-10 alan hastaların hiçbirinde pankreatit atağı ya da ciddi pankreatit oluşmazken kontrol grubundaki pankreatitlerin ciddi olduğu ve bazılarının iki atak geçirdiği bildirilmiştir. Üstelik IL-10'un hiçbir yan etkisi olmayıp hastalarca çok iyi tolere edilmiştir (43,58-61).

IL-10 dozunun daha düşük tutulduğu 200 hastalık plasebo kontrollü başka bir çalışmada sonuç IL-10 aleyhindedir. Bu gruptaki hastalara ERCP'den 15 dakika önce tek doz, intravenöz olarak 8 µg/kg dozunda IL-10 kullanılmış ve ne pankreatit gelişme oranında ne de pankreatitin derecesinde plasebo grubuna göre anlamlı azalma olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar IL-10'un 8 µg/kg gibi düşük dozlarda kullanımının post-ERCP pankreatit riskini ve pankreatit derecesini azaltmadığını göstermiştir (58).

IL-10'un dozla ilgili ve proflaktik ajan olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. IL-10'un tek intravenöz dozla 24 saat etkili olması, devamlı intravenöz infüzyon ve hospitalizasyon gerektirmemesi, gabexate mesilate ve somatostatine göre daha ucuz olması nedeniyle eğer post-ERCP pankreatit proflaksisinde etkinliği kanıtlanırsa diğer medikal ajanlara göre daha avantajlı gibi görünmektedir. Fakat sınırlı sayıdaki çalışmaların sonucu ile IL-10'un klinik çalışmalar dışında post-ERCP pankreatit insidansını azaltmak için klinikte rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir (43,58).

2.2.5.7. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar özelliklerinin olması nedeniyle teorik olarak akut pankreatitli hastalarda kullanımı faydalı olabilir. Hayvan çalışmalarında kortikosteroidlerin, tripsin aktivasyonuna ve fosfolipaz A2 üzerine inhibe edici etkisinin olduğu ve akut pankreatitin derecesini azalttığı bilinmektedir (62).

824 hastalık bir çalışma grubunda ERCP'den önce kortikosteroid verilen hastalarda verilmeyenlere oranla anlamlı derecede daha az pankreatit geliştiği bildirilmiştir. Üstelik bu faydanın terapötik ERCP yapılan grupta daha belirgin olduğu gösterilmiştir (63). Fakat daha geniş serili başka bir çalışmada ise ERCP öncesi hastaya kortikosteroid verilmesinin post-ERCP pankreatit riskini azaltmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalara ERCP'den önce 100 mg hidrokortizon intravenöz verilmiştir. Pankreatit oranı hidrokortizon grubunda %5.7 iken, plasebo grubunda %4.9 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan anlaşılmaktadır ki; ERCP'den önce intravenöz kortikosteroid kullanımının post-ERCP pankreatit için faydası yoktur (65).

2.2.5.8. Nifedipin

Nifedipin, antianginal ve antihipertansif özellikleri olan bir dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistidir. Nifedipin, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltan bir düz kas gevşeticisidir. Kanülasyona bağlı oddi sfinkter spazmı ve buna bağlı geçici pankreas kanalı obstrüksiyonu, post-ERCP pankreatit gelişme mekanizmalarından birisidir. Nifedipin oddi sfinkterinde relaksasyona sebep olarak endoskopik sfinkterotomi ve ERCP'den sonra pankreas injurisini azaltmaktadır (66,67).

Ancak randomize, çift kör, plasebo kontrollü 166 hastalık bir çalışmada ERCP'den 3-6 saat önce başlayarak gün boyunca 8 saatte bir 20 mg nifedipin verilerek pankreatit insidansının nifedipin ve plasebo grubunda aynı olduğu görülmüştür (her iki grupta da %4). Her iki grupta da ağrı ve hiperamilazemi insidansında da anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Sonuçta bu çalışmaya göre; oddi sfinkterine relaksasyon yapmasına rağmen post-ERCP pankreatit insidansını nifedipinin klinik olarak azaltmadığı tespit edilmiştir (68).

2.2.5.9. Diğer Medikal Ajanlar

Post-ERCP pankreatit insidansını azaltmak için birçok farmakolojik ajan üzerinde çalışma yapılmaktadır. Kalsitonin, glukagon, allopürinol, düşük osmolaliteli kontrast ajanlar vs. Bu ajanların çoğu ya pankreatiti önlemede başarısız bulunmuş ya da henüz klinik çalışmaların sonuçları tamamlanmamıştır.

Araştırma aşamasında olan bir diğer ajan da son zamanlarda yaygın kullanım alanına sahip olan botulinum toksinidir. Bir zamanların bu çok korkulan toksininin kaslarda relaksasyon yaptığından belirlenmesinden sonra yüz cildindeki kırışıklıklar, spastik nörojenik mesane gibi hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. ERCP'den sonra oddi sfinkterindeki spazmın giderilerek pankreatik kanaldaki akışın rahatlatılması da post-ERCP pankreatit profilaksisinde hedeflenen bir diğer mekanizmadır. Bu amaçla lokal analjezik, nifedipin ve bir çalışmada da botulinum toksin enjeksiyonu yapılmıştır. Bu çalışmada tekniğin etkili, kolay ve güvenli olduğu bildirilmiştir (69).

Henüz daha çalışma aşamasında olan ve ümit vaad eden diğer bir farmakolojik ajan da loxiglumide (kolesistokinin-A reseptör antagonisti)'dir. Akut pankreatitin tedavisinde ve kronik pankreatitin ağrılı ataklarında faydası olduğu yönünde görüşler mevcuttur (70). Ama post-ERCP pankreatiti önlemede veya derecesini azaltmada yapılmış çalışma yoktur.

2.2.5.10. Oktreotid

Oktreotid, somatostatinin uzun etkili bir analogudur. Sentetik bir oktapeptittir (SMS201-995). Somatostatin gibi bazal ve uyarılmış pankreas sekresyonunu inhibe eder. Somatostatin reseptörlerini de etkiler. Somatostatinden farkı; reseptörlerden sadece tip 2 ve tip 5'i uyarmasıdır (71). Diğer bir farkı, oktreotide'in oddi sfinkter basıncını artırmasıdır. Oktreotid subkutan veya intravenöz de uygulanabilir. İntramusküler yapılabilen, yavaş salınım gösteren formları da mevcuttur (71).

Oktreotidin pankreatit tedavisindeki etki mekanizması çeşitli tıbbi literatürlerde ele alınmıştır. Düşük otoksin düzeyi ile ilişkili olduğu, monosit-makrofaj sistemi aktivasyonu ve aynı zamanda pankreatik enzimlerin uyarılması; sentez, sekresyon ve salınımını uyaran sitokinleri baskılama özelliği olduğu bildirilmiştir. Deneysel çalışmalar somatostatinin; endotoksin, IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa' nın azalmasına ve neredeyse normal düzeyine yeniden dönmesini sağlayabildiğini göstermiştir. Pankreatitte zayıflayan mikrosirkülasyon hem olayı başlatan hem de kötüleştiren faktördür. Oktreotidin uygun

şekilde vazodilatasyon yaparak intestinal ve kolonik kan akışını artırabildiği, intrapancreatik olarak yeniden dağılımı sağladığı ve pankreas hücrelerinin salgıladığı hormonların dolaşımını artırdığı belirlenmiştir (72,73).

İnsanlarda yapılmış başka bir deneysel çalışma; pankreatitte; postkapiller venüllerde nötrofillerin staz ve agregasyonunu, artmış damar permeabilitesini, arterioller perfüzyon zayıflamasını, pankreatik mikrosirkülasyon bozukluğunu ve sonunda iskemi-reperfüzyon hasarına benzeyen bir tablo geliştiğini göstermiştir. Endotelyal hücrelerle nötrofillerin karşılıklı etkileşimi, vasküler endotelyumdaki adhezyon moleküllerinin uyarılması, nötrofiller tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri, vasküler endotelde hasara neden olan kapiller lümende daralma ve kapiller damarların fonksiyonunun bozulması bu tablo ile sonuçlanmaktadır. Oktreotid uygulanan ve uygulanmayan olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada oktreotid verilen grupta postkapiller venüllerdeki değişikliklerin, verilmeyen gruba göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Oktreotidin; endotelyal hücrelerle nötrofillerin karşılıklı etkileşimini azaltarak, postkapiller venüllerde nötrofil adhezyonunu önlediği böylece de koruyucu bir etki yaptığı görülmüştür (72,73). Ayrıca oktreotid prostasiklin (PG I₂) düzeyini azaltarak eikozonoid üretimini de azaltmakta ve vazokonstrüktif lökotrienlerin sentezini baskılamaktadır (74).

Birçok klinik çalışmada oktreotidin faydası net olarak gösterilemediğinden kullanımı hep tartışma konusu olarak kalmıştır (71).

11 merkezde 2102 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmanın sonucuna göre; ERCP'den önce ve 45 dakika sonra 0.1 mg oktreotid verilmesinin post-ERCP pankreas hasarı sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (75).

Başka bir çok merkezli çalışmada 114 hastada oktreotid kullanılarak plasebo alan grup ile karşılaştırılmıştır. ERCP'den 24 saat önce başlamak suretiyle 8 saatte bir hastaya subkütan 200 µg oktreotid verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (76).

Bunun yanında pankreatit gelişiminin önlenmesinde etkili olduğunu gösteren sonuçlar da bildirilmiştir. 414 hastada oktreotid kullanılarak plasebo alan grup ile karşılaştırılan çok merkezli bir çalışmada da; ERCP öncesi başlanıp işlem sonrası 6 saat daha devam eden, intravenöz infüzyon şeklinde 0.3 mg oktreotid uygulanmıştır. 6 saatten sonra infüzyon kesilip 0.1 mg oktreotid perkütan enjeksiyon olarak verilmiş ve bu

işlemden 6 saat sonra da 0.1 mg ile tekrar perkütan enjeksiyon yapılmıştır. Sonuçta oktreotid alan grupta plasebo alan gruba göre pankreatit ve hiperamilazemi gelişim insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (77). Bunun gibi başka çalışmalar da vardır.

Sonuç olarak oktreotidin post-ERCP pankreatit gelişimi ve serum enzim düzeyleri üzerine etkisiyle ilgili sonuçlar çelişkilidir. Oktreotidin post-ERCP pankreatit profilaksisinde rutin kullanıma girmesi için çok merkezli, prospektif, çift kör, randomize edilmiş, plasebo kontrollü ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Etik Kurul Onayı ve Finansal Desteği

Bu çalışma için; araştırmanın konusunu ve amacını içeren yazılı izin dilekçesi ile araştırmanın yürütüleceği Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvuruldu ve yerel etik kurulu onayı alındı. Çalışma için gereken oktreotid etken maddeli ticari ilaç preparatlarının maliyeti Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılandı (Proje no:10102005). Çalışmanın tüm safhalarında insan ve hasta haklarına riayet edildi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Tek merkezli, klinik, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaya; diagnostik ve terapötik amaçlı ERCP endikasyonu konulan 116 hasta, ardarda dahil edildi. Daha önceden ERCP ve sfinkterotomi yapılmış hastalar, çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar yazılı onamları alındıktan sonra 2 gruba randomize edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara, klinik açıdan eğer gerekiyorsa antibiyoterapi, ursodeoksikolik asid, proton pompa inhibitörleri, antihipertansifler, antidiyabetikler gibi rutinde kullanılan tedaviler verildi.

Bunların dışında 1. gruptaki 50 hastaya; işlemden 24 saat önce 8 saat ara ile 0.5 mg oktreotid (Sandostatin 0.5 mg, Novartis, Basel, Switzerland) subkutan yolla uygulandı. Bu grup oktreotid grubu olarak isimlendirildi. 2. gruptaki 66 hastaya ise rutin ilaçları dışında herhangi bir tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, alkol ve sigara kullanım öyküsü, ilaç alerjisi, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş operasyon öyküsü, safra kesesi taşı, pankreatit atağı, kronik pankreatit varlığı, ERCP öyküsü sorgulandı. Mevcut şikayetleri ile beraber fizik muayeneleri değerlendirildi. Varsa yapılmış radyolojik tetkikler kayıt edildi. İşlem öncesi hastaların hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), total bilirübin, direk bilirübin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), amilaz ve lipaz değerlerine bakıldı.

Hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı. ERCP işlemini yapan kişi ve işlem esnasında kayıt yapan personel tarafından hastanın hangi gruba (oktreotid / kontrol) dahil edildiği bilinmedi. ERCP’de yapılan tüm işlemler (sedasyon cinsi ve miktarı, işlemin total süresi, kanülasyon girişim sayısı ve süresi, kullanılan sfinkterotomun cinsi, koterizasyonun akım gücü, kullanılan guide ve opak madde hakkında bilgiler, tedaviye yönelik yapılan işlemler, varsa işlem esnasında gelişen komplikasyonlar) kayıt edildi. Deneyimli endoskopist tarafından 10 dakika ve daha fazla sürede yapılan kanülizasyon, güç kanülizasyon olarak kabul edildi.

İşlem sonrası hospitalizasyon gerektiren inatçı ve şiddetli karın ağrısı ile beraber normalin üst sınırının en az 3 katı kadar yüksek amilaz değerleri ve bu değerlerin en az 24 saat sürmesi post-ERCP pankreatit kriteri olarak ele alındı. 2-3 gün hospitalizasyon gerektiren pankreatit hafif, 4-10 gün hospitalizasyon gerektiren pankreatit orta şiddetli, 10 günden fazla hospitalizasyon gerektiren pankreatit de şiddetli olarak sınıflandırıldı. Bu doğrultuda; işlemden 8 ve 24 saat sonrası hastaların hemogram, sedimentasyon, CRP, total bilirübin, direk bilirübin, AST, ALT, ALP, GGT, amilaz ve lipaz değerlerine bakıldı. Ayrıca işlem sonrası hastalar; karın ağrısı, bulantı-kusma ve ateş açısından yakın takibe alındı. Bu komplikasyonlar geliştirse şiddetleri ve süreleri kayıt edildi.

3.3. İşlemlerde Kullanılan Cihazlar

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

3.4. Laboratuvar Testlerinin Çalışılması

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

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package For Social Science) 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. Demografik veriler arası ilişkiler Ki-Kare testi ile araştırıldı. Gruplar arası normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılması için Student's T testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişik zamanlardaki ölçümlerin ikiyeşerli karşılaştırması için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 63'ü kadın, 53'ü erkek toplam 116 hasta katıldı. Oktreotid grubundaki hastalardan 30'u (% 60) kadın, 20'si (% 40) erkek; kontrol grubundaki hastalardan 33'ü (% 50) kadın, 33'ü (% 50) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu.

Tablo 2. Hastaların cinsiyet dağılımı

		Oktreotide		Kontrol		Toplam		P
		n	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	30	60	33	50	63	54.3	0.37
	Erkek	20	40	33	50	53	45.7	
	Toplam	50	100	66	100	116	100	

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 24-87 arasında değişmekteydi. Oktreotid grubunun yaş ortalaması 59.3±18.5, kontrol grubunun ise 58.7±15.4 idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların yaş ortalamaları ve standart sapmaları

	Oktreotide	Kontrol	Toplam	p değeri
Yaş (yıl)	59.3±18.5	58.7±15.4	58.9±16.7	0.85

4.2. Her İki Grupta Pre-ERCP Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların alkol ve sigara kullanım öyküsü, safra kesesi taşı, pankreatit atağı, ERCP öyküsü, geçirilmiş kolesistektomi öyküsü sorgulandı. Her iki grup arasında bu parametrelerle karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Bu özellikler açısından oktreotid ve kontrol grubu birbirine benzerdi.

Çalışmanın başlangıcında ERCP öncesi ön tanıya yönlendiren görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MRCP gibi) incelendi. Görüntülemeye pozitif olan bulgular kaydedildi. Normal görünüm, intrahepatik safra yollarında belirginleşme, koledokta belirginleşme,

koledokolitiazis, kolelitiazis, koledokta darlık, malign görünüm ve hidropik kese ön plana çıkan bulgular arasındaydı. Her iki grup arasında bu parametrelerle karşılaştırma yapıldı. İntrahepatik safra yollarında belirginleşmede fark anlamlı ($p=0.01$); koledokta darlıkta fark sınırda anlamlı ($p=0.07$) idi. Oktreotid grubunda işlem öncesi koledokta darlık ve intrahepatik safra yollarında belirginleşme daha fazla idi. Diğer klinik özellikler her iki grupta birbirine benzerdi.

4.3. Her İki Grupta ERCP İşlem Özelliklerinin Karşılaştırılması

ERCP esnasında kullanılan sedatif maddelerin (fentanil, propofol, ketamin gibi) her iki grupta olan ilişkisine bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

ERCP esnasında geçen total süre, kanülasyon girişim sayısı, kanülasyon girişim süresi, pankreatik kanala guide girişi, pankreatik kanala opak madde kaçıışı, opak maddenin kanülasyona göre önce ya da sonra verilmesi, iğne uçlu papillotom kullanımı açısından iki grup arasındaki ilişkiye bakıldı. Total ERCP süresi ve kanülasyon girişim sayısı arasındaki farklılık iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yani oktreotid grubunda işlemin total süresi, kontrol grubuna göre daha uzundu. Kanülasyon girişiminin sayısı da yine oktreotid grubunda daha fazla idi. Kanülasyon girişiminin süresi, pankreatik kanala guide ve opak madde kaçıışı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Oktreotid ve kontrol grubunda ERCP işlem özelliklerinin karşılaştırılması

	Oktreotid	Kontrol	Toplam	P değeri
Total süre (dk)	19.1±9.2	15.5±8.3	17.0±8.8	0.02
Kanülasyon girişim sayısı	2.8±2.5	1.9±1.1	2.3±1.9	0.05
Kanülasyon girişim süresi	5.9±4.1	4.9±3.3	5.3±3.7	0.23
P.kanala guide girişi	2.7±0.7	2.5±0.8	2.6±0.8	0.40
P.kanala opak madde kaçıışı	2.6±0.9	2.6±0.8	2.6±0.8	0.58

ERCP esnasında konulan tanı ve yapılan müdahaleler (normal ERCP, koledokolitiazis, kolelitiazis, koledokta darlık, malignite, periampüller divertikül, oddi sfinkter disfonksiyonu, endoskopik papillotomi yapılması, balon dilatasyonu, basket katater kullanımı, koledoka stent yerleştirilmesi gibi) ile ilgili kaydedilen parametreler

arasında iki grup arasındaki ilişkiye bakıldı. Oktreotid ve kontrol grubu arasında endoskopik papillotomi uygulamasında sınırda anlamlılık (Tablo 5), koledoğun balonla sıvazlanmasında ise tam anlamlılık olduğu (Tablo 6) görüldü. Diğerlerinde istatistiksel olarak farklılık anlamsız bulundu. Yani oktreotid grubunda endoskopik papillotomi ve koledoğun balonla sıvazlanması işlemi kontrol grubuna göre daha fazla yapılmıştı.

Tablo 5. Oktreotid ve kontrol grubunda endoskopik papillotomi uygulamaları

		Oktreotide		Kontrol		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	0.07
Endoskopik papillotomi	Evet	37	74	37	56.1	74	63.8	
	Hayır	13	26	29	43.9	42	36.2	
	Toplam	50	100	66	100	116	100	

Tablo 6. Oktreotid ve kontrol grubunda balon ile sıvazlama uygulamaları

		Oktreotide		Kontrol		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	0.02
Balon ile sıvazlama	Evet	31	62	26	39.4	57	49.1	
	Hayır	19	38	40	60.6	59	50.9	
	Toplam	50	100	66	100	116	100	

4.4. Her İki Grupta Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Her iki grupta çeşitli laboratuvar parametreleri Tablo 7’de verilmiştir. Kontrol grubunda GGT düzeyleri oktreotid grubuna göre daha yüksek görüldü. Bunun dışında laboratuvar parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, birbirine benzer düzeyde olduğu görüldü.

Tablo 7. Laboratuvar parametrelerinin her iki grupta olan istatistiksel analizi

	Oktreotide Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	p değeri
Hgb (önce)	12.5±1.8	12.6±1.7	12.6±1.8	0.21
Hct (önce)	37.6±5.3	37.6±5.1	37.6±5.2	0.62
Wbc (önce)	8.4±0.6	8.1±0.6	8.2±0.6	0.43
Amilaz (önce)	146.0±233.4	193.6±39.7	172.2±28.6	0.06
Lipaz (önce)	435.7±2553.8	152.9±574.8	277.5±1744.1	0.15
Albumin (önce)	3.6±0.5	3.7±0.5	3.68±0.48	0.05
Amilaz (8 sa sonra)	246.3±419.7	386.4±743.5	325.5±625.3	0.91
Lipaz (8 sa sonra)	188.9±606.6	331.7±803.9	269.6±725.3	0.69
Ast (8 sa sonra)	65.6±49.4	75.5±63.5	71.1±5.7	0.59
Alt (8 sa sonra)	100.1±107.5	106.6±87.5	103.7±96.4	0.24
T.bil (8 sa sonra)	3.3±4.4	4.1±5.8	3.8±5.2	0.85
D.bil (8 sa sonra)	1.8±2.7	2.3±3.6	2.1±3.2	0.70
Alp (8 sa sonra)	164.7±105	223.4±166.8	197.2±145	0.06
Ggt (8 sa sonra)	192.9±160.7	295.2±259.6	248.7±225.2	0.03
Wbc (8 sa sonra)	9.2±3.8	8.6±3.6	8.9±3.7	0.36
Sedim (8 sa sonra)	41.1±26.7	37±23	38.8±24.7	0.50
Crp (8 sa sonra)	29.6±27.7	33.8±31.8	32±30	0.54
Amilaz (24 sa sonra)	212.9±301.3	284.3±518.4	253.3±437.4	0.92
Lipaz (24 sa sonra)	167.5±501.4	173.6±346.8	171±418.8	0.52
Ast (24 sa sonra)	54.4±43.3	60.8±57.4	58.0±51.5	0.65
Alt (24 sa sonra)	87.3±89.0	94.9±82.7	91.6±85.2	0.42
T.bil (24 sa sonra)	3.2±4.3	3.9±5.9	3.6±5.2	0.98
D.bil (24 sa sonra)	1.8±2.97	2.1±3.4	1.9±3.2	0.96
Alp (24 sa sonra)	157.7±105.9	206.1±166.7	184.6±144.3	0.20
Ggt (24 sa sonra)	181.0±153.9	270.0±234.6	230.5±206.7	0.05
Wbc (24 sa sonra)	9.7±3.7	8.8±3.4	9.2±3.6	0.18
Sedim (24 sa sonra)	39.2±28.7	42.4±28.8	40.6±28.6	0.51
Crp (24 sa sonra)	36.4±36.2	39.4±31.3	37.9±33.6	0.43

4.5. Post-ERCP Hiperamilazemi

Her iki grupta ERCP sonrası 8. saat amilaz değerlerinde, öncesine göre yükselme olduğu görüldü. Bu yükselmeler istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine her iki grupta da işlem sonrası hafif bir lökosit artışı tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Her iki grupta ERCP öncesi ve 8 saat sonrası Amilaz ve Lökosit değerleri

	Oktreotid grubu			Kontrol grubu		
	ERCP öncesi	ERCP sonrası (8.sa)	p	ERCP öncesi	ERCP sonrası (8.sa)	p
Amilaz	146.0±233.4	246.3±419.7	0.000	193.6±39.7	386.4±743.5	0.006
Wbc	8.4±0.6	9.2±3.8	0.112	8.1±0.6	8.6±3.6	0.05

Post-ERCP hiperamilazemi oranı çalışmaya alınan tüm hastalarda % 7,8 idi. Post-ERCP hiperamilazemi her iki grupta görülse de, hiperamilazemi gelişimi açısından gruplar arası istatistiksel bir fark yoktu. Bu oran kontrol grubu hastalarında % 7,6, oktreotid grubu hastalarında ise % 8 idi (p=0,59) (Tablo 9).

Tablo 9. Oktreotid ve kontrol grubunda post-ERCP hiperamilazemi gelişimi

		Oktreotide		Kontrol		Toplam		P
		N	%	n	%	N	%	
Post-ERCP hiperamilazemi	Evet	4	8	5	7.6	9	7.8	0.59
	Hayır	46	92	61	92.4	107	92.2	
	Toplam	50	100	66	100	116	100	

4.6. Post-ERCP Karın Ağrısı

Post-ERCP karın ağrısı çalışmaya alınan tüm hastaların % 10.3'ünde görüldü. Bu oran oktreotid grubunda % 8, kontrol grubunda ise % 12.1 idi. Post-ERCP karın ağrısı gelişimi açısından her iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı ($p=0.67$) (Tablo 10).

Tablo 10. Post-ERCP abdominal ağrı gelişimi

		Oktreotide		Kontrol		Toplam		P
		n	%	N	%	N	%	
Post-ERCP abdominal ağrı	Evet	4	8	8	12.1	12	10.3	0.67
	Hayır	46	92	58	87.9	104	89.7	
	Toplam	50	100	66	100	116	100	

4.7. Post-ERCP Pankreatit

Serum amilaz değerinin üst sınırının (128 u/L) en az 3 katı yükselmesi ve pankreatik ağrı birlikteliği pankreatit kriteri olarak kabul edildiğinde; çalışmaya alınan 116 hastanın 11'inde (% 9,5) post-ERCP pankreatit (PEP) gelişti. PEP gelişen 11 hastanın 5'i (% 7.9) kadın, 6'sı (% 11.3) erkek; PEP gelişmeyen 105 hastanın 58'i (% 92.1) kadın, 47'si (% 88.7) erkekti. PEP gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir farklılık fark yoktu ($p=0.54$) (Tablo 11).

Tablo 11. PEP gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet dağılımı

		PEP (+)		PEP (-)		Toplam		P
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	5	7.9	58	92.1	63	100	0.54
	Erkek	6	11.3	47	88.7	53	100	
	Toplam	11	9.5	105	90.5	116	100	

PEP gelişen ve gelişmeyen hastalarda alkol ve sigara kullanım öyküsü, safra kesesi taşı olması, pankreatit atağı, ERCP öyküsü, geçirilmiş kolesistektomi öyküsü açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$); yani her

iki gruptaki hastalar bu özellikler açısından birbirine benzerdi. Ayrıca bütün bu parametrelerin PEP gelişimi üzerine de bir etkisi yoktu.

Yaş ve çeşitli laboratuvar parametrelerinin (ERCP öncesi, 8 saat ve 24 saat sonrası bakılan değerler) PEP gelişen ve gelişmeyen gruptaki karşılaştırmalarına bakıldığında; beklendiği gibi PEP gelişenlerde post-ERCP 8. ve 24. Saatte amilaz ve lipaz değerleri, PEP gelişmeyenlere göre daha yüksekti. Ayrıca post-ERCP 8. saatteki lökosit sayıları da PEP gelişenlerde daha yüksek idi (Tablo 12).

Tablo 12. PEP (+) ve (-) Hastalarda Laboratuvar Parametreleri

	PEP (+)	PEP (-)	P değeri
Yaş	55.7±18.9	59.2±16.5	0.53
Hgb (önce)	12.7±1.9	12.5±1.7	0.80
Hct (önce)	37.7±6.1	37.5±5.0	0.86
Wbc (önce)	7.8±2.2	8.2±4.2	0.71
Amilaz (önce)	135.9±115.1	176.2±450.1	0.43
Lipaz (önce)	47.8±35.9	303.3±1838.4	0.90
Albumin (önce)	3.9±0.6	3.6±0.5	0.17
Amilaz (8 sa sonra)	1719.3±1282.6	178.0±208.7	0.00
Lipaz (8 sa sonra)	1650.8±1468.7	123.5±384.0	0.00
Ast (8 sa sonra)	76.5±62.8	70.5±57.4	0.69
Alt (8 sa sonra)	115.0±95.6	102.5±96.9	0.65
T.bil (8 sa sonra)	7.6±9.6	3.3±4.4	0.92
D.bil (8 sa sonra)	4.6±6.5	1.8±2.6	0.90
Alp (8 sa sonra)	238.8±199.6	192.6±138.3	0.71
Ggt (8 sa sonra)	219.6±192.2	251.9±229.1	0.79
Wbc (8 sa sonra)	11.9±3.9	8.5±3.5	0.004
Sedim (8 sa sonra)	29.6±18.7	39.8±25.0	0.20
Crp (8 sa sonra)	21.3±11.3	33.2±31.3	0.67
Amilaz (24 sa sonra)	1185.8±760.6	152.8±223.6	0.00
Lipaz (24 sa sonra)	759.2±437.7	107.5±365.8	0.00
Ast (24 sa sonra)	65.1±53.6	57.2±51.5	0.78
Alt (24 sa sonra)	96.4±76.8	91.1±86.4	0.66
T.bil (24 sa sonra)	7.1±8.9	3.2±4.6	0.47
D.bil (24 sa sonra)	3.7±5.2	1.7±2.9	0.91
Alp (24 sa sonra)	213.3±174.7	181.3±141.2	0.73
Ggt (24 sa sonra)	185.8±151.6	235.5±212.1	0.56
Wbc (24 sa sonra)	9.3±4.3	9.2±3.5	0.91
Sedim (24 sa sonra)	39.5±53.2	40.6±27.3	0.25
Crp (24 sa sonra)	34.5±16.2	38.2±34.7	0.36

PEP gelişimi ile, ERCP esnasında kullanılan sedatif maddenin cinsi ve miktarı arasında (fentanil, propofol, ketamin gibi) istatistiksel bir anlam yoktu (sırasıyla $p=0.10$, $p=0.26$, $p=0.45$).

ERCP esnasında geçen total süre, kanülasyon girişim sayısı, kanülasyon girişim süresi, pankreatik kanala guide girişi, pankreatik kanala opak madde kaçıışı, opak maddenin kanülasyona göre önce ya da sonra verilmesi, iğne uçlu papillotom kullanımı açısından PEP gelişen ve gelişmeyenler arasındaki ilişkiye bakıldı. Pankreatik kanala guide girişi ve opak madde kaçıışı; bu iki grup arasında anlamlı farklılık gösterirken (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.004$); diğerleri anlamsızdı ($p>0.05$). Yani işlem esnasında pankreatik kanala guide girişi ve opak madde kaçıışı PEP gelişen grupta daha fazla idi.

ERCP esnasında konulan tanı ve yapılan müdahaleler (normal ERCP, koledokolitiazis, kolelitiazis, koledokta darlık, malignite, periampüller divertikül, oddi sfinkter disfonksiyonu, endoskopik papillotomi yapılması, koledoğun balon ile sıvazlanması, basket katater kullanımı, koledoğa stent yerleştirilmesi gibi) ile ilgili kaydedilen parametreler arasında PEP gelişenler ve gelişmeyenler arasındaki ilişkiye bakıldı. Endoskopik Papillotomi yapılması (Tablo 13) ve koledoğun balonla sıvazlanması (Tablo 14) ile PEP arasında sınırda bir anlamlılık, koledoğa stent yerleştirilmesi (Tablo 16) ve ERCP esnasında koledokta darlık olması (Tablo 15) ile PEP arasındaki ilişkilerde ise istatistiksel anlam mevcuttu. Diğerlerinde istatistiksel olarak fark anlamsız bulundu. Yani endoskopik papillotomi yapılan ve koledoğu balonla temizlenen hastalarda PEP gelişimi daha azdı. ERCP esnasında koledokta darlık tespit edilenlerde ve koledoğa stent konulanlarda da PEP gelişimi daha yüksekti.

Tablo 13. Endoskopik Papillotominin PEP Gelişimi ile İlişkisi

		PEP (+)		PEP (-)		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	
Endoskopik papillotomi	Evet	4	5.4	70	94.6	74	100	0.09
	Hayır	7	16.7	35	83.3	42	100	
	Toplam	11	9.5	105	90.5	116	100	

Tablo 14. Koledoğun Balonla Sıvazlanmasının PEP Gelişimi ile İlişkisi

		PEP (+)		PEP (-)		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	
Balon ile Sıvazlama	Evet	2	3.5	55	96.5	57	100	0.06
	Hayır	9	15.3	50	84.7	59	100	
	Toplam	11	9.5	105	90.5	116	100	

Tablo 15. Koledokta Darlık Olmasının PEP Gelişimi ile İlişkisi

		PEP (+)		PEP (-)		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	
Koledokta darlık	Evet	5	38.5	8	61.5	13	100	0.003
	Hayır	6	5.8	97	94.2	103	100	
	Toplam	11	9.5	105	90.5	116	100	

Tablo 16. Koledoğa Stent Yerleştirilmesinin PEP Gelişimi ile İlişkisi

		PEP (+)		PEP (-)		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	
Koledoğa stent yerleştirilmesi	Evet	5	25	15	75	20	100	0.02
	Hayır	6	6.3	90	93.8	96	100	
	Toplam	11	9.5	105	90.5	116	100	

PEP gelişimi açısından oktreotid ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; oktreotid grubundaki 50 hastanın 3'ünde (% 6), kontrol grubundaki 66 hastanın 8'inde (% 12.1) PEP geliştiği görüldü (Tablo 17). İstatistiksel analizde her iki grup arasında PEP gelişenler ve gelişmeyenler arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.34$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, oran olarak kontrol grubunda PEP oranı oktreotid grubuna göre iki kat daha fazla idi (% 12.1; % 6).

Tablo 17. Oktreotid ve kontrol grubunda PEP gelişimi

		Oktreotide		Kontrol		Toplam		P
		n	%	n	%	N	%	
PEP	Evet	3	6	8	12.1	11	9.5	0.34
	Hayır	47	94	58	87.9	105	90.5	
	Toplam	50	100	66	100	116	100	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmadaki amacımız;

- hem post-ERCP pankreatit gelişimi üzerine etkili olan faktörleri belirlemek,
- hem de bir somatostatin analogu olan oktreotidin, post-ERCP pankreatit gelişimini önleyebilmedeki rolünü araştırmaktır.

Değişik yayınlarda verilen post-ERCP pankreatit insidanslarının ve profilakside kullanılan medikal ajanların sonuçlarının çok farklı olmasının en önemli sebeplerinden birisi de post-ERCP pankreatit tanımında henüz tam bir konsensus oluşmamış olmasıdır. Değişik merkezler; 24 saatten fazla süren karın ağrısıyla beraber, 24 saatten sonraki serum amilaz değerlerini normalin üst sınırının en az iki katı (63,79), üç katı (58,80), dört katı (26) veya beş katı (11,50,81) kadar olan yükselmeleri post-ERCP pankreatit olarak kabul etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da serum amilaz seviyesinin üst sınırının en az 3 katı olan yükselmeler post-ERCP pankreatit olarak kabul edilmiştir.

Post-ERCP pankreatit açısından ağrının şiddeti konusunda da konsensus oluşmuş değildir. Bazı merkezlere göre ağrının şiddetinin narkotik analjezik gerektirecek kadar fazla olması, bazı merkezlere göre ise hospitalizasyon gerektirecek kadar fazla olması pankreatik ağrı olarak kabul edilmektedir. 24 saat içinde kaybolan karın ağrısı, pankreatik ağrı olarak kabul edilmemektedir. Bazı merkezlere göre ise; pankreatik ağrı hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayrılmaktadır (18). Narkotik analjezik gerektirecek kadar olan ağrı, şiddetli ağrı olarak adlandırılmaktadır. Ağrı konusunda da konsensus oluşmadığı için değişik yayınlarda verilen sonuçlar ve insidanslar da farklıdır (11,80,82). Biz de diğer bazı yayınlarda olduğu gibi vakalarımızdaki ağrıları hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırdık. Hafif ağrıyı değerlendirme dışı bırakarak, orta ve şiddetli derecedeki ve 24 saatten fazla süren ağrıyı pankreatit ağrısı olarak kabul ettik. Ağrı konusunu standardize etmenin zor olduğu bilinmesi gerekir ki; her hastanın ağrı eşiği farklı olduğu için ve her hasta ağrısını subjektif olarak ifade ettiği için bizim çalışmamızdaki ağrı değerlendirmesi de tam olarak objektif bir temele dayanmamaktadır. Ayrıca işlem esnasında verilen havanın oluşturduğu gerginlik hissi de ağrı olarak algılanabilmektedir.

Sadece serum amilaz yüksekliği bulunması, ağrı veya pankreatit lehine başka bulgunun olmaması komplikasyon olarak değerlendirilmemelidir (82).

Post-ERCP pankreatit non-selektif vakalarda % 1.3-24.4 arası değişen oranlarda bildirilmektedir (82). Bu kadar farklı oranların yayınlarda bulunmasının bir sebebi; yukarıda bahsettiğimiz gibi post-ERCP pankreatit tanımının birçok merkezde farklı yapılmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber; post-ERCP pankreatit için kesin iki kriter; işlemden sonra uzamış serum amilaz yüksekliği ve uzamış ağrıdır (82). Tanım, bu iki parametre ve bu parametrelerde modifikasyonlar yüzünden değişmektedir. Bu durumda bir merkezin post-ERCP pankreatit kabul ettiği hasta, başka bir merkez tarafından bu tanıyı almamış olabilir. Bu da verilen serilerdeki oranların çok farklı olmasına yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda ağrı ile beraber serum amilaz seviyesinin normalin üst sınırından en az üç katı yükselmesi post-ERCP pankreatit kabul edildiğinde çalışmaya alınan tüm hastaların % 9.5'inde, oktreotid grubunda hastaların % 6'sında, kontrol grubunda ise % 12.1'inde post-ERCP pankreatit geliştiğini gördük. İşlem sonrası karın ağrısı oranı tüm hastalarda % 10.3, hiperamilazemi oranı ise % 7.8 idi.

Post-ERCP pankreatit gelişen hastalarda beklendiği gibi, 8. ve 24. saat amilaz ve lipaz değerlerinde anlamlı bir artış tespit edildi.

Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE)' nin kılavuzlarında PEP için bağımsız risk faktörleri hasta ve işlemle alakalı olarak iki grupta bildirilmiştir. Kesin risk faktörleri; sfinkter oddi disfonksiyonu şüphesi, kadın cinsiyet, öncesinde pankreatit bulunması, pre-cut sfinkterotomi, pankreatik injeksiyon, muhtemel risk faktörleri ise; genç yaş, non-dilate extrahepatik safra yolları, kronik pankreatit bulunmaması, normal serum bilirübini, fazla sayıda kanülasyon girişimi, pankreatik sfinkterotomi, sfinkterin balonla dilatasyonu, safra kanalının yetersiz temizliği şeklindedir (87).

ERCP esnasında verilen sedatif madde ve dozlarının da pankreatit gelişimi üzerine bir etkisi yoktu.

Yine çalışmamızda; cinsiyetin, sigara ve alkol kullanımının, safra kesesi taşı olmasının, pankreatit atağının, geçirilmiş ERCP öyküsü ve geçirilmiş kolesistektomi öyküsünün; post-ERCP pankreatit gelişimi üzerine bir etkisi görülmedi.

İşlem esnasında koledokolitiazis, kolelitiazis, koledokta darlık bulunması, malignite, periampüller divertikül, oddi sfinkter disfonksiyonu, basket katater kullanımı ile post-ERCP pankreatit arasında bir ilişki gösterilemedi.

Sonuçlarımıza göre; işlem sırasında pankreatik kanala guide girişi ve opak madde kaçıışı post-ERCP pankreatit riskini artırmakta idi. Özellikle pankreatik kanala opak madde kaçıışının önemli bir post-ERCP pankreatit nedeni olduğunu destekler birçok çalışma ve literatür mevcuttur (87). Yerleşmiş bir muhtemel risk faktörü olarak ESGE 2010 kılavuzuna da geçmiştir (87).

Endoskopik papillotomi yapılan ve koledoku balonla temizlenen hastalarda PEP gelişiminin daha az olduğu görüldü. Bu durum ampulla orifisinin genişletilmesi ve koledok yeterli temizliğinin yapılmasıyla, yeterli drenajın sağlanarak pankreatik kanalın akımının rahatlatılmasıyla izah edilebilir. ERCP’ de endoskopik papillotomi yapılmadığı durumlarda, kanülasyon sırasında ampullada bir miktar ödem oluşabilir ve bu da drenajı engelleyerek pankreatit atağına neden olabilir. Endoskopik papillotomi ile ampullanın genişletilmesi, muhtemelen drenajı sağlayarak PEP riskini azaltmaktadır. Koledokun yetersiz temizliği de ESGE’ ye göre PEP için bir risk faktörüdür (87).

ERCP esnasında koledokta darlık tespit edilenlerde ve koledoka stent konulanlarda da PEP gelişimi daha yüksekti. Wilcox ve arkadaşlarının yakında yayınlanan bir çalışmada da biliyer stent uygulamasının PEP ile ilişkili olduğu, PEP riskini artırdığı bildirilmiştir (88).

PEP, yaklaşık % 90 vakada hafif-orta şiddette seyretmekte olup, % 10 vakada şiddetli, morbid ve mortal seyredebilir. Dolayısıyla PEP riskini artıran faktörler ve PEP gelişimini engelleyebilecek proflaktik tedaviler her zaman araştırma konusu olmuştur.

Bugüne kadar post-ERCP pankreatit komplikasyonu ihtimalini tamamen ortadan kaldıran ideal bir medikal ajan veya yöntem bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili ve birbirinden çok farklıdır.

Akut pankreatitin inflamatuvar süreçle başlaması araştırmacıları, antiinflamatuvar ilaçları proflaktik veya tedavide kullanma şeklinde uygulamaya yöneltmiştir. Bu amaçla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve heparin kullanılmıştır. Muhtemelen patogenezin sadece inflamasyondan ibaret olmaması nedeniyle bu ilaçların kullanımının yeterli olmadığı görülmüştür. Patogeneizde multipl faktörler rol oynamaktadır. Kimyasal, fiziksel, mekanik, mikrobiyolojik ve termal etkenler bunlardan bazılarıdır (29,31).

Post-ERCP pankreatit profilaksisi için hangi ilacın en iyi olduğu, yapılan tüm araştırmalara rağmen bulunamamıştır. Bununla beraber en iyi olması gereken ilacın özellikleri belirlenmiştir (83). Bunlar:

- İlaç proteolitik aktiviteyi durdurmalıdır.
- Pankreasın ekzokrin salgısını inhibe etmelidir.
- Duktal hipertansiyonu ve/veya oddi sfinkter spazmını inhibe etmelidir.
- Düşük maliyetli olmalıdır.

Diğer bir konu; her ERCP'de profilaksi yapılmalı mıdır? Yoksa sadece yüksek riskli hastalara mı yapılmalıdır? Bu da tartışılması gereken bir husustur. Çalışmaların buna göre yapılması daha doğru olacaktır. Yani bir ilaç uygulanacağı zaman hastalar önce yüksek risk taşıyan ve yüksek risk taşımayan grup olarak ayrılmalı ve sonra uygulamaya geçilmelidir. Ayrıca diagnostik ve terapötik ERCP grubu olarak da hastalar ayrılmalı ve ilaç buna göre uygulanmalıdır. Çünkü diagnostik grupta terapötik gruba göre pankreatit gelişme riski daha azdır. Tüm bunlar ilaç sonucunu etkileyecek olan faktörlerdir. Biz de çalışmamızda hastaları yüksek riskli ve düşük riskli olarak ya da diagnostik grup ve terapötik grup olarak ayırmadık. Nitekim günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler neticesinde ERCP daha çok terapötik amaçlı kullanılmaktadır.

Üzerinde en çok çalışılan ilaç grupları, sırasıyla; anti-sekretuvar ilaçlar (somatostatin ve oktreotid), kortikosteroidler (hidrokortizon, prednizon, metilprednizolon), proteaz inhibitörleri (gabexate mesilat), kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin), antiinflamatuvar sitokinler (IL-10), serbest oksijen radikali inhibitörleri (allopürinol) dir (83). Yukarıda sayılan hiçbir ilaç biraz önce belirtilen dört özelliği de taşımamaktadır. Bir ilaçta bu dört özelliği aramak yerine pankreatit oluşturacak her mekanizmaya etkili en iyi ilacı bulup, sonra bu ilaçları kombine kullanmak daha mantıklı gibi görünmektedir. Mesela oddi sfinkterini en iyi gevşeten ilaç şimdilik nifedipin'dir. Ekzokrin sekresyonu en iyi inhibe eden ilaç şimdilik somatostatin'dir. Bunların yanında en iyi anti-proteaz, en iyi antiinflamatuvar, en iyi serbest oksijen radikali inhibitörü ve belki de henüz daha mekanizmasını bilmediğimiz pankreatit oluşturan diğer bazı olaylar için en iyi ilaç belirlenmeli ve yüksek riskli hastalarda kombine kullanıma gidilmelidir.

Bizim çalışmamızda profilaktik amaçlı oktreotid kullanılmıştır. Oktreotid; malign karsinoid ve VIPoma'ların semptomlarının tedavisi için geliştirilmiş bir oktapeptiddir. Doğal bileşik olan siklik tetradekapeptidin biyoaktif kısmını içerir. Doğal bileşik; hipotalamus, pankreas ve barsak duvarı gibi çeşitli organlarda bulunan somatostatin releasing inhibiting factor 14 olarak bilinir (78).

Çok sayıda gastrointestinal etkisi vardır;

1. Nöroendokrin sekresyonun inhibisyonu; barsak peptidleri ve pankreatik peptidler
2. Ekzokrin sekresyonun inhibisyonu; tükürük bezi (amilaz), mide (asid, pepsin, IF), pankreas (enzimler, HCO₃), karaciğer (safra akımı)
3. İntestinal transport inhibisyonu; glukoz, yağ ve aa absorpsiyonu, uyarılmış intestinal sekresyon
4. Motilitenin inhibisyonu; mide boşalmasının geç fazı, safra kesesi kontraksiyonu, ince barsak geçiş zamanı
5. Splanknik kan akımının azaltılması

Oktreotid, somatostatin ile hemen hemen aynı kimyasal yapıya sahiptir. Her ikisi de pankreasın sekretuar fonksiyonunu inhibe etmektedir. Siklik somatostatin ile karşılaştırıldığında; oktreotidin uzun etkili ve daha güçlü olması, cilt altı uygulanabilmesi gibi bazı avantajları olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu bileşiğin ERCP ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasında klinik uygulamada değerli olabileceği düşünülebilir. Oktreotid, somatostatin'e göre çok daha ucuz olduğundan, somatostatin yerine kullanılabilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Fakat aynı etkinin alınmadığı görülmüştür. Aynı gruptan olması ve aralarında çok az kimyasal yapı farklılığı bulunmasına rağmen, oktreotid aynı zamanda oddi sfinkterinde spazma da neden olmakta ve sekresyonun rahat drene olmasını engellemektedir. Bu yüzden oktreotid, bir yandan pankreatik sekresyonu azaltıp olumlu etki yaparken, öte yandan oddi sfinkterinde spazma neden olarak olumsuz etki de yapabilir (46,75,84).

Şuana kadar oktreotid ile ilgili çalışmalar incelendiğinde hem etkili hem de etkisiz sonuçlara ulaşmak mümkündür. Yani oktreotidin post-ERCP pankreatit gelişimi ve serum enzim düzeyleri üzerine etkisiyle ilgili sonuçlar çelişkilidir.

Gambitta ve arkadaşlarının 34 olguluk çalışmasında 17 hastaya ERCP'den 30 dakika ve 120 dakika önce ve ERCP'den 6 saat sonra 0.1 mg cilt altı verilen oktreotidin, ERCP sonrası pankreatit gelişiminde profilaktik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (85).

Başka bir çok merkezli çalışmada 114 hastada oktreotid kullanılarak plasebo alan grup ile karşılaştırılmıştır. ERCP'den 24 saat önce başlamak suretiyle 8 saatte bir hastaya subkutan 200 µg oktreotid verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (76).

Tulassay ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli (11 merkez), prospektif bir çalışmada da ERCP ile ilişkili pankreatik hasardan korunmada oktreotidin etkinliğine bakılmıştır. 599 hastaya ERCP öncesi ve 45 dakika sonrası 0.1 mg oktreotid subkutan yolla verilmiş; kontrol grubundaki 600 hastaya da izotonik sodyum klorür verilmiştir. Klinikle beraber işlem öncesi, işlemden 6 ve 24 saat sonrası serum amilaz seviyelerine bakılmış ve sonuçta; oktreotidin post-ERCP pankreatik hasar sıklığını değiştirmedigi ama serum amilaz seviyelerinde artış hızını azalttığı gösterilmiştir (75).

Li ve arkadaşlarının 2007'de 832 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; oktreotid grubundaki 414 hastaya ERCP'den 1 saat önce başlayıp 6 saat sonrasına kadar devam eden 0.3 mg oktreotid devamlı infüzyon şeklinde verilmiştir. IV infüzyondan 6 ve 12 saat sonra da 0.1 mg oktreotid subkutan yolla uygulanmıştır. Kontrol grubundaki 418 hastaya da IV plasebo verilmiştir. Sonuçta; post-ERCP pankreatit oranları, oktreotid grubunda %2.42 (10/414), kontrol grubunda ise %5.26 (22/418) şeklinde ortaya çıkmıştır. P=0.046 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Aynı çalışmada hiperamilazemi oranları ise; oktreotid grubunda %12.32 (51/414), kontrol grubunda %17.46 (73/418) şeklindedir. Hiperamilazemi profilaksisi açısından oktreotid bu çalışmada etkisiz bulunmuştur. Ama oktreotid alan grupta plasebo alan gruba göre pankreatit gelişim insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (77).

Thomopoulos ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı başka bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Oktreotid grubundakilere ERCP'den 24 saat önce yüksek doz (500 µg) oktreotid, subkutan yolla 8 saat arayla uygulanmıştır. Oktreotid grubundaki PEP oranı %2 (2/100); kontrol grubunda ise bu oran %8.9 (9/101) olarak bulunmuştur (54). Sonuçta bu çalışmaya göre yüksek doz oktreotid verilmesi post-ERCP pankreatit insidansında azalmaya yol açmıştır. Yine 2009'da yapılan; daha önceden yapılmış 6 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 0.5 mg ve üzerinde yüksek doz oktreotid kullanımının düşük doza (<0.5 mg) göre post-ERCP pankreatit profilaksisinde etkili olduğu görülmüştür (86).

Oktreotid uygulaması , uzun süreli devamlı infüzyona ve bu yüzden hastanın hastanede tutulmasına da gerek kalmadan yapılabilir. Sadece intravenöz değil

subkutan olarak da yapılmaktadır. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında daha ucuzdur. Bunun yanında oktreotidin etkisinin tam gösterilebilmesi için daha geniş serili ve çok merkezli ortak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Oktreotidle ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar çok farklı olduğu için literatüre katkıda bulunmak adına; biz de yüksek doz (işlem öncesi 1.5 mg/gün) oktreotid profilaksisinin etkinliğini araştırdık.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda oktreotid profilaksisinin post-ERCP karın ağrısı ve hiperamilazemi gelişimi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Oktreotid profilaksisinin 3 x 0.5 mg (1.5 mg) olarak uygulandığı çalışmamızda, oktreotid grubu ile kontrol grubu arasında PEP gelişimi açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık olmasa da, bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Çünkü klinik açıdan değerlendirildiğinde; oran olarak PEP gelişimi, kontrol grubunda, oktreotid grubuna göre 2 kat daha fazladır. Ancak bunda oktreotid grubunda endoskopik papillotomi ve koledokun balonla temizlenmesinin, kontrol grubuna göre daha fazla yapılmasının da etkisi olabilir. Bununla birlikte, oktreotid grubunda işlemin total süresinin daha uzun ve kanülasyon girişiminin daha fazla olmasına rağmen (ki bunlar PEP riskini artıran durumlardır); PEP oranının yarı yarıya az olması, yüksek doz oktreotid profilaksisinin PEP' e karşı koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

3818 hastayı içine alan geniş bir meta-analizin sonucu da somatostatin ve yüksek doz oktreotid profilaksisinin PEP için koruyucu olabileceğini desteklemektedir (89). Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneğinin 2010 yılında yeni yayınlanan PEP profilaksisi kılavuzunda da oktreotidle ilgili verilerin yeterli olmadığını bu nedenle oktreotid profilaksisinin rutinde tavsiye edilmediğini, ancak bundan sonraki çalışmaların yüksek dozda ≥ 0.5 mg değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (87).

Bundan sonraki çalışmalarımız, hasta sayısının daha da artırılarak yüksek doz oktreotid profilaksisinin PEP gelişimini engelleme üzerindeki etkinliğini araştırmak olacaktır.

6. ÖZET

Amaç: Oktreotid profilaksisinin post-ERCP pankreatit gelişimi ve serum enzim düzeylerine olan etkisini, diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirmek ve araştırmaktır.

Materyal ve metod: Tek merkezli ve prospektif olarak yapılan çalışmamıza diagnostik ve terapötik amaçlı ERCP endikasyonu konulan 116 hasta dahil edildi. Hastalar sözlü ve yazılı onamları alındıktan sonra 2 grupta randomize edildi. 1. gruptaki 50 hastaya işlemden 24 saat önce 8 saat ara ile 0.5 mg Oktreotid (Sandostatin 0.5 mg, Novartis, Basel, Switzerland) subkutan yolla uygulandı. Bu grup oktreotid grubu olarak isimlendirildi. 2. gruptaki 66 hastaya ise herhangi bir tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. İşlem sonrası hospitalizasyon gerektiren inatçı ve şiddetli karın ağrısı ile beraber normalin üst sınırının en az 3 katı kadar yüksek amilaz değerleri ve bu değerlerin en az 24 saat sürmesi post-ERCP pankreatit kriteri olarak ele alındı. Oktreotid ve kontrol grubu post-ERCP pankreatit ve post-ERCP hiperamilazemi açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 63'ü kadın, 53'ü erkek toplam 116 hasta katıldı. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 24-87 arasında değişmekteydi. Pre-klinik özellikler bakımından oktreotid ve kontrol grubu birbirine benzerdi. İşlem özellikleri bakımından oktreotid grubunda işlemin total süresi daha uzun, kanülasyon girişim sayısı daha fazla idi. Buna karşın yine oktreotid grubunda endoskopik papillotomi ve koledogun balonla sıvazlanması işlemi daha fazla idi. Post-ERCP hiperamilazemi ve karın ağrısı gelişiminde her iki grup arasında farklılık yoktu. Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde pankreatik kanala guide girişi ve opak madde enjeksiyonunun, koledoga stent konmasının PEP riskini artırdığı; endoskopik papillotomi yapılması ve koledogun balonla temizlenmesinin ise PEP riskini azalttığı gözlemlendi. PEP gelişimi açısından her iki grup arasında istatistiksel bir anlam olmasa da, klinik açıdan bakıldığında oktreotid grubunda PEP oranı % 6, kontrol grubunda ise % 12,1 idi.

Sonuç: Profilaktik olarak yüksek doz (3x0.5 mg) oktreotid verilmesi; ERCP sonrası gelişen pankreatit, hiperamilazemi ve karın ağrısı gelişim riskini istatistiksel olarak azaltmıyor gibi gösterse de bu hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Fark istatistiksel anlamlılık göstermese de kontrol grubunda PEP oranının, oktreotid grubuna göre 2 kat daha fazla olması yüksek doz oktreotid profilaksisinin PEP gelişimini önleyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Oktreotid, ERCP, post-ERCP pankreatit, hiperamilazemi

7. ABSTRACT:

Objective: The role of prophylactic octreotide on post-ERCP pancreatitis development and serum enzyme levels, with other risk factors

Materials and methods: A prospective study was conducted at a single tertiary care hospital. We had 116 patients with indications of diagnostic and therapeutic ERCP. Patients were randomized in two groups after verbal and written informed consents. The first group was named as octreotide group and had 50 patients. We applied 0.5 mg octreotide (Sandostatin 0.5 mg, Novartis, Basel, Switzerland) 24 hours before ERCP procedure three times, subcutaneously. The second group was 66 patients and nonmedication was applied and named as control group. Our post-ERCP pancreatitis criteria were obstinate and severe abdominal pain that needs hospitalization after procedure with amylase levels at least three times of upper limit that continuous at least twenty-four hours. Octreotide and control groups were compared for post-ERCP pancreatitis and post-ERCP hyperamylasemia.

Results: We involved a total of 115 patients in this study, 63 women and 53 men. Their ages were between 24 to 87 years. Pre-clinical properties were similar in octreotide and control groups. Enstrumantation time was long in octreotide group and cannulation interventions were more in numbers than control group. Also again in octreotide group endoscopic papillotomy and clearance of the choledoc with balloon was more in numbers than control group. No significant difference observed between post-ERCP hyperamylasemia and abdominal pain development. When all the patients evaluated, it was seen that PEP development risk increased with instrumentation of pancreatic canal and contrast agent injection, stent implantation to choledoc and diminished with endoscopic papillotomy and clearance of choledoc with balloon. No significant difference was observed statistically in PEP development but clinical significance was observed; in octreotide group PEP rate was % 6 and in control group % 12.1.

Conclusion: Even prophylactic high dose 3x0.5 mg octreotide injection not seems to effect development of post-ERCP pancreatitis, abdominal pain and hyperamylasemia, this condition is due to small number of the patients. There is not significant statistically difference but in control group PEP rate was two times more than octreotide group, so high dose octreotide prophylaxis may prevent PEP development.

Key words: Octreotide, ERCP, post-ERCP pancreatitis, hyperamylasemia

8. KAYNAKLAR

1. Classen M., Tytgat N.J. Guido, Lightdale J.C.: Gastroenterological Endoscopy. 152-60, 2002.
2. Cotton P., Williams C.: Practical Gastrointestinal Endoscopy, Fourth Edition. 105-86, 1990.
3. Feldmen M., Friedman S.L., Sleisenger H.M.: Gastrointestinal and liver disease. 7 th edition. Chapter 61, 1167-92, 2002.
4. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy, NIH Consensus State Sci Statements; 19: 1-26, 2002.
5. Sherman S. What is the role of ERCP in the setting of abdominal pain of pancreatic or biliary origin (suspected sphincter of Oddi dysfunction)? Gastrointest Endosc; 56: 258-66, 2002.
6. Pasricha PJ. There is no role for ERCP in unexplained abdominal pain of pancreatic or biliary origin. Gastrointest Endosc; 56: 267-72, 2002.
7. Principles of training in gastrointestinal endoscopy. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc; 49: 845-53, 1999.
8. Rerknimitir R, Sherman S, Fogel EL, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. Gastrointest Endosc; 55:224-31, 2002.
9. Petelin JB. Laparoscopic common bile duct exploration. Surg Endosc; 17: 1705-15, 2003.
10. Fiocca F, Santagati A, Ceci V, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci; 6:13-7,2002.
11. Macsi E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 96, 417-23, 2001.

12. Benson ME, Byrne S, Brust DJ, et al. EUS and ERCP Complication Rates Are Not Increased in Elderly Patients. *Dig Dis Sci*. 2010.
13. Walker JP, Houston H, Miller S, et al. Acute methemoglobinemia secondary to topical benzocaine spray. *Adv Stud Medicine*; 3: 45-8, 2003.
14. Stawicki SP, Sims C, Sarani B, et al. Methylene blue and vasoplegia: who, when, and how? *Mini Rev Med Chem*; 8: 472-90, 2008.
15. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*; 16: 407-18, 2007.
16. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc*; 56: 803-9, 2002.
17. Dix K. Developments in ERCP. *EndoNurse*. Available online at: <http://www.endonurse.com/articles/ins-outs-ercp.html>. Last accessed on October 27, 2008.
18. Cotton PB, Lehmann G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*; 37: 383-93, 1991.
19. Pier Alberto Testoni, Why the Incidence of Post-ERCP Pancreatitis Varies Considerably? Factors Affecting the Diagnosis and the Incidence of this Complication, *JOP J Pancreas* 3(6):195-201, 2002.
20. Shinju Arata, Tadahiro Takada, Koichi Hirata, et al. Post-ERCP Pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17:70–8, 2010.
21. Chi-Liang Cheng, Stuart Sherman, James L. Watkins, Jeffery Barnett, et al. Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective Multicenter Study, *Am J Gastroenterol*, 101:139-47, 2006.

22. Martin L Freeman, Post-ERCP Pancreatitis: Patient and Technique-Related Risk Factors, JOP. J Pancreas 3(6):169-76, 2002.
23. R T-P Poon, C Yeung, C-L Liu, et al. A randomised controlled trial retrograde cholangiopancreatography procedures: endoscopic pancreatitis associated with therapeutic of cholangiopancreatography reduces the incidence, Gut, 52;1768-73, 2003.
24. Thomas Rabenstein, Eckhart G Hahn, Post-ERCP Pancreatitis: Is the Endoscopist's experience the major risk factor? JOP. J Pancreas 3(6):177-8, 2002.
25. Martin L Freeman, Role of Pancreatic Stents in Prevention of Post-ERCP Pancreatitis, JOP. J Pancreas, 5(5):322-7, 2004.
26. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, et al. Complications of endoscopic sphincterotomy prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. Gastroenterology; 101(4):1068–75, 1991.
27. T. Rabenstein, H. T. Schneider, D. Bulling, 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; 32(1): 10-9, 2000.
28. Shahnaz Sultan, John Baillie, What Are the Predictors of Post-ERCP Pancreatitis, and How Useful Are They?, JOP. J Pancreas (Online); 3(6):188-94, 2002.
29. Raffaele Pezzilli, Elisabetta Romboli, Davide Campana, et al. Mechanisms Involved in the Onset of Post-ERCP Pancreatitis, JOP. J Pancreas (Online); 3(6):162-8, 2002.
30. Ann Marie Joyce and Michael L. Kochman, Update on biliary endoscopy, Curr Opin Gastroenterol, 21:354-8, 2005.
31. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, et al. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. Br J Surg 77, 1205-10, 1990.

32. Pier Alberto Testoni, Unresolved Issues Unresolved Issues about Post-ERCP Pancreatitis: An Overview, JOP. J Pancreas 3(6):156-61, 2002.
33. George S, Kulkarni AA, Stevens G, et al. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. Dig Dis Sci; 49(3): 503-8, 2004.
34. Raty S, Sand J, Pulkkinen M, et al. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. J Gastrointest Surg; 5: 339-45, 2001.
35. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and Low-Molecular-WeightHeparin: Mechanism of action, Pharmacokinetics, dosing, considerations, monitoring,Efficacy, and safety. Chest 114, 489-510, 1998.
36. Koopman MMW, Büller HR. Low-Molecular-Weight Heparins in the treatment of venous thromboembolism. Ann Intern Med 128, 1037-39, 1998.
37. Quader MA, Stump LS, Sumpio BE. Low molecular weight heparins: current use and indications. J Am Coll Surg 187, 641-58, 1998.
38. Weiler JM, Edens RE, Linhardt RJ, et al. Heparin and modified heparin inhibit complement activation in vivo. J Immunol 148, 3210-5, 1992.
39. Salas A, Sans M, Soriano A, et al.
Heparin attenuates TNF-alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. Gut 129, 533-40, 2000.
40. Tyrell DJ, Horne AP, Holme KR, et al. Heparin in inflammation: Potential therapeutic applications beyond anticoagulation. Adv Pharmacol 46, 151-208, 1999.
41. Leever R, Robin J, Hoult S, et al. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leukocytes to vascular endothelium in vitro. Br J Pharmacol, 129, 533-40, 2000.

42. Thomas Rabenstein, Bernhard Fischer, Volkmar Wiebner, et al. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis, *Gastrointest Endosc*, 59(6), 606-13, 2004.
43. Hemant Pande and Paul J. Thuluvath.: Pharmacological prevention of post-ERCP Pancreatitis. *Drugs*, 63(17): 1799-812, 2003.
44. Poon RT, Yeung C, Lo CM, et al. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 49(5), 593-8, 1999.
45. Andriulli A, Leandro G, Niro G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 51(1), 1-7, 2000.
46. Andriulli A, Clemente R, Solmi L, et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at igh risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial., *Gastrointest Endosc*. 56: 488-95, 2002.
47. Angelo Andriulli, Nazario Caruso, Michele Quitadamo, et al. Antisecretory vs. Antiproteasic Drugs in the Prevention of Post-ERCP Panreatitis: The Evidence-Based Medicine Derived from a Meta-Analysis Study, *JOP J Pancreas* 4(1):41-8, 2003.
48. Di Francesco V, Mariani A, Angelini G, et al. Effects of gabexate mesilate, a protease inhibitor, on human sphincter of Oddi motility. *Dig Dis Sci* 47(4): 741-5, 2002.
49. Enzo Masci, Giorgio Cavallini, Alberto Mariani, et al. Comparison of Two Dosing Regimens of Gabexate in the Prophylaxis of Post-ERCP Pancreatitis, *Am J Gastroenterol* 98: 2182-6, 2003.
50. Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al. Gabexate fort he prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 335, 919-23, 1996.
51. Ziebert JJ, Bjorkman DJ. Protease inhibitors for prevention of ERCP pancreatitis: can we afford the price of success? *Am J Gastroenterol* 92(6), 1067-8, 1997.

52. Schmid SW, Uhl W, Friess H, et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 45(2), 311-6, 1999.
53. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 110(1); 232-40, 1996.
54. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, et al. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 64(5): 726-31, 2006.
55. Luman W, Pryde A, Heading RC, et al. Topical glyceryl trinitrate relaxes the sphincter Oddi. *Gut* 40(4) 541-3, 1997.
56. Wehrmann T, Schmitt T, Stergiou N, et al. Topical application of nitrates onto the papilla of Vater: manometric and clinical results. *Endoscopy*; 33(4): 323-8, 2001.
57. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 88(9): 1178-82, 2001.
58. Deviere J, Le Moine O, Van Laetham JL, et al. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 120(2): 498-505, 2001.
59. Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G Jr, et al. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 96(7): 2098-102, 2001.
60. Chen C-C, Wang S-S, Lu R-H, et al. Early Changes of Serum Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Pancreas*, Vol.26, No.4, 375-80, 2003.

61. M. Oezcueruemez-porsch, D. Kunz, P.D. Hardt, et al. Diagnostic relevance of Interleukin Pattern, Acute-Phase proteins, and Procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol: 43, No: 8, 1763-9, 1998.
62. Lium B, Ruud TE, Pillgram-Larsen J, et al. Sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in pigs: pathomorphological studies of the pancreas in untreated animals and animals pretreated with high doses of corticosteroids or protease inhibitors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 95(6), 377-82, 1987.
63. Weiner GR, Geenen JE, Hogan WJ, et al. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 42(6), 579-83, 1995.
64. De Palma GD, Catanzano C. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: Results of a controlled prospective study. *Am J Gastroenterol* 94(4), 982-5, 1999.
65. Stuart Sherman, Urszula Blaut, James L. Watkins, et al. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study, *Gastrointest Endosc* 58:23-9, 2003.
66. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, et al. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: Studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 95(4), 1050-5, 1988.
67. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol* 33(5), 477-85, 1992.
68. Sand J, Nordback I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion* 54(2), 105-11, 1993.
69. Gorelick A, Barnett J, Chey W, et al. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy*, 36: 170-3, 2004.

70. Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, et al. Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-a-receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan. *Pancreas* 25(1), E1-5, 2002.
71. Herder WW. Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol* 14(1): 53-7, 2002.
72. Wu XN. The mechanism of actions of Octreotide, Bupleurum-Peony Cheng Qi decoction and Dan Shan in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*; 5(3): 249-51, 1999.
73. Wu XN. Treatment revisited and factors affecting prognosis of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*; 6: 633-5, 2000.
74. Hoffman TF, Uhl E, Messmer K. Protective effect of the somatostatin analogue octreotide in ischemic/reperfusion induced acute pancreatitis rats. *Pancreas*; 12: 286-93, 1996.
75. Tulassay Z, Dobronte Z, Pronai L, et al. Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. *Aliment Pharmacol Ther*; 12(11): 1109-12, 1998.
76. Manolakopoulos S, Avrgerinos A, Vlachogiannakos J, et al. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*; 55(4), 470-5, 2002.
77. Li ZS, Pan X, Zhang WJ, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*; 102 (1):46-51, 2007.
78. Gyr KE, Meier R, Pharmacodynamic effects of Sandostatin in the gastrointestinal tract. *Digestion* 54 (Suppl 1): 14-9, 1993

79. Johnson GK, Geenen JE, Johanson JF, et al. Evaluation of post-ERCP pancreatitis: potential causes noted during controlled study of differing contrast media. Midwest pancreaticobiliary Study Group. *Gastrointest Endosc* 46: 217-22, 1997.
80. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP. A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 48, 1-10, 1998.
81. Testoni PA, Bagnolo F. 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. *Gastrointest Endosc* 53, 33-9, 2001.
82. Pier Alberto Testoni, Why the Incidence of Post-ERCP Pancreatitis Varies Considerably? Factors Affecting the Diagnosis and the Incidence of this Complication, *JOP J Pancreas* 3(6): 195-201, 2002.
83. Alberto Mariani, Pharmacological Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: Which Therapy is Best? *JOP. J Pancreas* (1):68-74, 2003.
84. Herder WW. Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol* 14(1): 53-7, 2002.
85. Gambitta P, Grosso C, Marotta F, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of post ERCP pancreatitis; a preliminary report. *Gastroenterol.* 100: A-272, 1991.
86. Zhang Y, Chen QB, Gao ZY, et al. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Aliment Pharmacol Ther.* 29:1155-64, 2009.
87. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy.* 42(6):503-15, 2010

88. Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010.
89. Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010.

9. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, olumlu yönlendirmeleriyle her konuda desteğini gördüğüm, yetişmemizde büyük emek sahibi olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali DEMİR'e; tezimin başlangıcında, gelişiminde ve sonuçlanmasında emeği olan, bu aşamada büyük fedakarlıklar göstererek yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Gökhan GÜNGÖR'e; asistanlık eğitimim süresince gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma; tezime gösterdiği katkılardan dolayı Sayın Prof. Dr. Sait BODUR'a; ERCP ünitesinde ve kliniğimizde çalışan doktor, hemşire ve yardımcı personel arkadaşlara; bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, destekleklerini hep yanımda hissettiğim anneme ve babama; bana her zaman her konuda destek olan sevgili eşime; sevgisi ve sevecenliği ile en büyük güç kaynağım biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Dilek Arıcıgil

Konya, Temmuz 2010

