

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YAŞLILARDA POST ERCP PANKREATİT GELİŞİMİNDE
ROL OYNAYAN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan ERGİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Nevin ORUÇ

KASIM-2012

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

YAŞLILARDA POST ERCP PANKREATİTİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan ERGİN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Gastroenteroloji Bilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Nevin ORUÇ

KASIM-2012

ÖNSÖZ

Eğitimim ve tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Nevin Oruç'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta bölüm başkanım Prof. Dr. Ömer Özütemiz olmak üzere bölümümüzün diğer kıymetli tüm hocalarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma ve servisimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışmamın hazırlanmasında bir an olsun beni yalnız bırakmayan, sabırla beni motive eden, desteğini hep yanımda hissettiğim değerli eşim Dr.Özlem Ergin' e ve oğlum Yağız Efe'ye teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Erhan Ergin

İzmir 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
ÖZET	6
ABSTRACT	8
KISALTMALAR	9
TABLO LİSTESİ	11
ŞEKİL LİSTESİ	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Akut Pankreatit	14
2.1.1. Tanım ve İnsidans	14
2.1.2. Etyoloji	14
2.1.3. Patofizyoloji	19
2.1.4. Akut Pankreatit Kliniği	20
2.1.5. Akut Pankreatitte Laboratuvar	22
2.1.6. Akut Pankreatitte Görüntüleme	25
2.1.7. Akut Pankreatitin Şiddetinin Belirlenmesi	26
2.1.8. Akut Pankreatitte Tedavi	30
2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)	35
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	35
2.2.2. ERCP Endikasyonları	35
2.2.2.1. Tanı amaçlı ERCP Endikasyonları	35
2.2.2.2. Tedavi amaçlı ERCP Endikasyonları	36
2.2.3. ERCP Kontrendikasyonları	37
2.2.4. ERCP Komplikasyonları	37
2.3. Post ERCP Pankreatit	38
2.3.1. Tanım	38
2.3.2. Post-ERCP Pankreatitte Mekanizmalar	38
2.3.3. Post ERCP Pankreatit Risk Faktörleri	40
2.3.3.1. Yüksek Riskli Hastalar	41
2.3.3.2. Yüksek Riskli Endoskopik Teknikler	42

2.3.3.3. Post-ERCP Pankreatit Riskini Azaltan Endoskopik Teknikler	44
2.3.3.4. Farmakolojik Profilaksi	46
3. MATERYAL - METOD.....	49
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
KAYNAKLAR	66

ÖZET

Son yıllarda ileri yaş grubunda ERCP uygulamaları artmıştır. ERCP' nin en önemli komplikasyonlarından birisi post ERCP pankreatitidir. Bu çalışma ileri yaş grubunda ERCP'ye bağlı pankreatit sıklığı ve nedenlerinin yanısıra pankreatit seyrinin araştırılması planlanmıştır.

METHOD: Çalışmamıza 2008 Nisan – 2012 Nisan ayları arasında endoskopi kayıt sisteminde raporlarına ulaşılabilen ve en az 1 gün yatarak takip edilen hastaların raporları incelenmiştir. Hastaların epikrizlerinden demografik bilgileri, öntanıları, görüntülemeleri, biyokimyasal değerleri kaydedilmiştir. ERCP raporlarından işleme ait teknik detaylar, son tanı, sfinkterotomi ve stent uygulaması, işleme ait komplikasyonlar kaydedilmiştir. ERCP'ye bağlı pankreatit saptanan hastalarda pankreatit şiddeti Ranson ve APACHİ-II skorlarıyla değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza 1372 ERCP vakası değerlendirilmiştir. Bu vakalardan periampullar veya pankreas tümörü post-op darlık, safra yolu yaralanması ve kaçağı, preERCP pankreatiti olanlar, intrahepatik biliyer sistem hastalığı olanlar çalışmadan dışlanmış, 988 vaka değerlendirmeye alınmıştır. Olguların 494'i (274 K, 220 E) 65 yaş altı ve 494'ü (259K, 235 E) 65 yaş ve üstü bulunmuştur. Vakalar analiz edildiklerinde 65 yaş ve üstünde 21 (%4,3) vakada ERCP işlemine bağlı pankreatit saptanmıştır. 65 yaş altında ise aynı şekilde 21 (%4,3) vakada ERCP pankreatit saptanmıştır. Olgular yaş dekadlarına göre gruplara ayrıldığında ERCP pankreatiti açısından en riskli grup %7.7 ile 20-30 yaş arası bulunmuştur. Daha sonra 65 yaş ve üstündeki hasta grubunda pankreatit risklerini belirlemek için univariate ve multivariate regresyon analizleri yapılmıştır. Bu risk faktörleri arasında, cinsiyet ek hastalık, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, önceki pankreatit öyküsü gibi hastaya ait faktörler, ayrıca kanülasyon zorluğu, juxtapapiller divertikül, ERCP sırasında kullanılan yöntemler (kanülasyon tekniği, balon dilatasyonu, stent uygulaması, stent çapı, pankreatit stenti gerekliliği, işlem sonrası biyopsi alınıp alınmadığı ve kanama gelişip gelişmediği) tek tek analizlere tabi tutulmuştur. Bu faktörlerden kadın cinsiyet yaşlılarda ERCP bağlı pankreatit için en önemli risk faktörü olarak izlenmektedir. Kadın cinsiyet ERCP pankreatiti geliştirme riskini tek başına OR 8.1 kat (%95 CI 1,7 - 37,7) arttırmaktadır.

Sonuç olarak ileri yaşta olmak ERCP ye bağlı pankreatit gelişimi için riski artırmamaktadır. İleri yaşta pankreatit gelişiminde en önemli risk faktörü kadın cinsiyet olarak ortaya çıkmaktadır .

Anahtar kelimeler: ERCP, Pankreatit, Yaşlı, Prognoz

ABSTRACT

ERCP indications in elderly are increasing nowadays. Post ERCP pancreatitis is the most important complication of ERCP procedures. We aimed to study the reason and prognosis of post ERCP-pancreatitis in elderly.

Material Method: Patient admitted to ERCP unit between April 2008-2012 and admitted to hospital at least one day after the ERCP were evaluated. Patients demographics, prediagnosis, imaging findings, biochemical analysis, were recorded. From ERCP records the procedure related details including cannulation technique, last diagnosis, sphincterectomy, stent applications were recorded. Severity of post ERCP pancreatitis was measured according to Ranson and APACHE II scoring system.

Results: 1372 ERCP patients were evaluated. Patients with periampullary tumor, post operation stenosis, biliary injury or perforation, pre ERCP pancreatitis in last 30 days, intrahepatic biliary disease were excluded and 988 patients were included to the analysis. Patients were divided into two as patients under 65 years old(494 patients, 274 F, 220 M) and after and equal to 65 years old (494 patients, 259 F, 235 M). Analysis showed that 21 patients (4,3%) equal or older than 65 years old developed post ERCP pancreatitis. Similarly 21 patients (4,3%) under 65 developed post ERCP pancreatitis. Patients divided to their age decade and compared for ERCP pancreatitis ratio. Patients between 20-30 years old age showed highest risk for post ERCP pancreatitis with the prevalence of 7,7% pancreatitis in that group. Further univariate and multivariate regression analysis for patients older or equal to 65 was performed to determine the risk factors for post ERCP pancreatitis in elderly. Age, gender, alcohol, smoking, medications, other illnesses, operation history, previous pancreatitis history, ERCP details (including cannulation difficulty, pancreatic stent application, JPD, biopsy) were evaluated as risk factors. Female gender and JPD were found to be a risk factor for post ERCP pancreatitis. Female gender increased the risk of post ERCP pancreatitis OR 8,1 (95% CI 1,7-37,7) $p<0,001$).

As a result risk of post ERCP pancreatitis does not increase in elderly. Female gender is the most important risk factor for ERCP pancreatitis in elderly.

Key words: ERCP, Pancreatitis, elderly, Prognosis

KISALTMALAR

ACR	:Amilaz Kreatinin Klirensi
ALP	:Alkalen fosfataz
ALT	:Alanin transaminaz
AMİ	:Akut Myokard İnfarktüs
AP	:Akut Pankreatit
APACHE	:Acute physiology and chronic health examination / Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme
ARDS	:Adult Respiratuvar Distres Sendromu
ASA	:Aminosalisilik Asit
AST	:Glutamat Oxaloasetat transaminaz
BISAP	:Bedside index of severity in acute pancreatitis / Yatakbaşı Akut pankreatit' i şiddeti indexi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BTŞİ	:BT ile Şiddeti Belirleme İndeksi
BUN	:Kan üre Azotu
CCK	:Kolesistokinin
CMV	:Citalomegalovirüs
CRP	:C-reaktif protein
CTFR	:Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator / Kistik Fibrozis Transmembran iletim
CTRC	:Kimotripsin C
ERCP	:Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
ESGE	:European Society of Gastrointestinal Endoscopy / Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Topluluğu
EUS	:Endosonografik ultrasonografi
GGT	:Gama glutamil transferaz
HBV	:Hepatit B virüsü
HIV	:Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HSV	:Herpes Simplex Virüs
IL1	:İnterlökin 1
IV	:İntravenöz
LDH	:Laktat dehidrogenaz

MRCP	:Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi
MRI	:Magnetic resonance imaging / Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	:Nitrik Oksit
OSY	:Ortak safra Yolu
PAF	:Platelet Adezyon Faktör
PAN	:Poliarteritis Nodosa
PAP	:Pankreatit ilişkili protein
PEP	:Post ERCP pankreatit
PRSS1	:Serin proteaz 1 Regülatör
RKÇ	:Randomize Kontrollü çalışma
SLE	:Sistemik Lupus Eritematosus
SMV	:Süperior Mezenterik Ven
SOD	:Sfinkter Oddi Disfonksiyonu
SOFA	:Sequential organ failure assessment / Sepsisle ilişkili organ yetmezliği değerlendirilmesi
SPINK1	:Serin proteaz inhibitör kazal tip 1
TAP	:Tripsinojen aktivasyon peptid
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
TPN	:Total Parenteral Nutrisyon
USG	:Ultrasonografi
WBC	:White Blue Cell/ Lökosit
6 MP	:6 merkaptopürin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	:A.pankreatit etyolojisinde rol oynayan faktörler
Tablo 2	:A.Pankreatit' in laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri
Tablo 3	:Serum amilazının yüksekliği yapan durumlar
Tablo 4	:Ranson Prognoz Kriterleri
Tablo 5	:APACHİ-II (Acute physiology and chronic health examination) skoru
Tablo 6	:Balthazar BT skarlama sistemi
Tablo 7	:BT ile Şiddeti Belirleme İndeksi
Tablo 8	:Post ERCP pankreatit ve/ veya amilaz yükselmesini önlemek için değerlendirilmiş olan farmasötik ajanlar
Tablo 9	:ERCP uygulanan olgular 10' ar yıllık yaş dekatlarına göre sınıflandırılarak hasta sayısı ve ERCP pankreatiti açısından dağılımı
Tablo 10	:65 yaş ve üstü pankreatit geçiren hastalarda konulan ERCP sonrası tanılar
Tablo 11	:65 yaş ve üstü pankreatit geçirmeyen hastalarda konulan ERCP sonrası tanılar
Tablo 12	:Hastaların 10'arlı yaş dekatlarına göre ortalama Ranson ve Apachi değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1 :Akut pankreatit patojenezi
- Şekil 2 :ERCP öncesi dışlama kriterlerine göre çalışma dışı bırakılan hastaların dağılımı
- Şekil 3 :ERCP sonrası hastalara konulan tanıların dağılımı
- Şekil 4 :ERCP sonrası pankreatit gelişenlerde ERCP sonrası aldıkları tanılara göre dağılımı
- Şekil 5 :ERCP sonrası ise pankreatit gelişmeyen hastalarda konulan son tanıların dağılımı
- Şekil.6 :Pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalardaki laboratuvar değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP), pankreas ve safra yolları hastalıklarının teşhis ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir işlemdir. Özellikle deneyimli ellerde başarı oranı son derece yüksek olmasına rağmen işlem sırasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Tanı ve tedavi amaçlı yapılan ERCP'den sonra ortaya çıkan en önemli komplikasyon post ERCP pankreatitidir. Post ERCP pankreatit, hafif ödematoz pankretitten yüksek mortalite ile seyreden ağır pankreatit olgularına kadar geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza çıkabilir. Birçok prospektif çalışmada post-ERCP pankreatit yüzdesi % 1,8- % 7,2 arasında değişmektedir. Bununla beraber pankreatit insidansı, pankreatit tanısında kullanılan kriterlere, hasta takibinin tipi ve süresine, vaka seçimine bağlı olarak değişebilmektedir.

Post ERCP pankreatiti tetikleyen mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber birçok teori tanımlanmıştır. Farklı çalışmalarda tanımlanmış olan mekanik, kimyasal, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyolojik, alerjik ve termal mekanizmalardan hangisinin ya da hangilerinin pankreatite yol açtığına ve oluşan pankreatitin şiddetine etkilerine dair kesin kanıtlar yoktur. Post-ERCP pankreatit gelişmesinde rol oynayan hastaya, işleme ve operatöre bağlı risk faktörlerinin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Hastaya ait faktörler arasında, cinsiyet, obezite, ek hastalık, daha önce uygulanan tedaviler, pankreatit öyküsü ERCP pankreatiti açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. İleri yaş grubunda safra kesesi ve safra yollarını etkileyen hastalıklar ve koledokolithiazis daha fazla saptanmaktadır. Erkek ve kadınlarda biliyer hastalıkların prevalansı 30 yaş altında düşük düzeyde iken 60 yaşından sonra erkeklerde ve 50 yaşından sonra da kadınlarda yaklaşık olarak 10 kat artar. Bu nedenle özellikle ileri yaşta ERCP' ye bağlı komplikasyonlar daha fazla beklenebilir. Buna karşın bazı araştırmacılar post ERCP komplikasyon ve mortalitesinin ana nedeni olarak sedasyonun tipi, hastalığın şiddeti ve altta yatan malignensiye göstermektedir. Bazı araştırmacılar ise genç ve yaşlı hastalarda ERCP sonrası komplikasyonların görülmesinin aynı oranda olduğuna inanmaktadır.

Teröpatik ERCP yaşlı hastalarda acil biliyer trakt cerrahisi gereksinimini ortadan kaldıracaktır. ERCP'nin yaşlılarda başarısı ile ilgili birçok yayın vardır. Ancak yaşlılarda ERCP pankreatiti sıklığı ve seyri hakkında yeterli veri yoktur.

Bu çalışma ileri yaş grubunda ERCP'ye bağlı pankreatit sıklığı ve nedenlerinin yanısıra pankreatit seyrinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Pankreatit

2.1.1. Tanım ve İnsidans

Akut pankreatit, pankreasta inaktif halde bulunan enzimlerin, çeşitli nedenlerle aktif hale geçerek pankreası otodijesyona uğratmaları sonucu gelişen, şiddetli karın ağrısı ile kendini gösteren, lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur (1). Akut pankreatit olgularının % 70-80' i hafif seyirli, kendi kendini sınırlayabilen ve sonunda tümüyle normale dönme eğilimi gösterebilen bir tablo oluştururken, kalan % 20-30 olguda ise tablo oldukça şiddetli gelişip, yüksek mortalite ile seyreder.

Akut Pankreatitin insidansı yıllık yaklaşık 100.000' de 4. 9 - 35 arasında hesaplanmıştır (2). Ortalama yaş 50-80 arasında olup, tüm ölümlerde akut pankreatite bağlı ölüm oranı 100.000' de 3-5 civarındadır (3). Pankreatitte ortalama mortalite ise %10 civarında olup bu oran tedavilerdeki başarı oranı ile paralel olarak düşmektedir. A.pankreatitte mortalite genellikle ilk 2 haftalık peryodda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliğine, 2 haftadan sonra ise genellikle sepsise bağlı gelişmektedir (4, 5).

2.1.2. Etyoloji

A. Pankreatit etyolojisinde rol oynayan faktörler **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1: A. Pankreatit etyolojisinde rol oynayan faktörler

Mekanik	Safra Taşları, Safra çamuru, Ascariasis, Periapullar divertikül, Pankreatik veya peripankreatik kanser, Ampullar stenoz, Duodenal striktür veya obstrüksiyon
Toksik	Ethanol, methanol, Akrep zehiri, Organofosfat zehirlenmesi
Metabolik	Hiperlipidemi (Tip 1, 4, 5), Hiperkalsemi
İlaçlar	Didanosin, pentamidin, metranidazol, stibogluconat, tetrasiklin, furosemid, tiazid, sülfasalazin, 5-ASA, L-Asparaginaz, Azatiopurin, Valproik asit, Sulindak, Salisilat, Kalsiyum, Östrogen
İnfeksiyon	Virüsler: Kabakulak virüsü, Cocksackie, HBV, CMV, Varisella Zoster, HSV, HIV
	Bakteriler: Mikoplazma, Lejyonella, Leptospira, Salmonella
	Mantarlar: Aspergillus
	Parazitler: Toxoplazma, Criptosporidyum, Ascaris
Travma	Künt veya penetre abdominal travma, ERCP veya cerrahi esnasında iatrojenik yaralanma
Konjenital	Koledokosel tip 5, Pankreatik divisium
Vasküler	İskemi, Ateroembolizm, Vaskülitler (PAN, SLE)
Çeşitli	Post ERCP, Hamilelik, Renal Transplantasyon, Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
Genetik	CTFR ve diğer genetik mutasyonlar

Safra Taşları: Mekanik ampuller obstrüksiyon safra taşlarına bağlı gelişebilir. Pankreatite neden olan safra taşlarının pasajdaki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte ortak kanal teorisi öne sürülmüştür. Koledok taşı; koledok kanalı distalinde tıkanıklık sonucu safra pankreas kanalına reflü olur. Pankreas kanalında direk olarak tıkayarak periampuller bölgede ödem gelişmesine ve geçiş sırasında darlık oluşturarak pankreas salgısının duodenuma geçişine engel olmaktadır (6). Eskiden batıda A.Pankreatitin en sık nedeni olarak alkol gösterilirken günümüzde safra taşları (% 35-40) (mikrolithiazis dahil) yer almıştır (7). Oysa safra taşları olan hastaların % 3-7'sinde pankreatit gelişir (8). Cinsiyet ve taşın boyutu safra taşı pankreatiti için risk faktörü olabilir. Safra taşlı hastalarda A.Pankreatit gelişiminin riski erkeklerde daha fazla olmasına karşın safra taşının yüksek prevelansından dolayı safra taşı pankreatitinin insidansı kadınlarda daha fazladır. Alkolik pankreatit ise erkeklerde daha sık görülür (9). Safra taşının uzunluğu ile yapılan bir çalışmada 5 mm'den daha küçük olanların ampullada obstrüksiyon nedeni ve sistik kanal geçişinde riskin büyük taşlardan daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (10). Safra taşı pankreatitinin tanısında daha önceki biliyer koliği olan hastalarda şüphelenmelidir. Bir çalışmada laboratuvar değerlerinden

ALT konsantrasyonunun 150 IU/L ve daha da üzeri olması (yaklaşık olarak 3 kat)'nın etyolojide safra taşının % 95 oranında pozitif bir belirtici olduğu ileri sürülmüştür (11). AST konsantrasyonunda ALT kadar yaklaşık derecede yararlıdır. Fakat total billurubin ve ALP'in tanıda yardımcı olmaz.

Safra çamuru olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Nedeni bulunamayan A.Pankreatitli hastaların % 20-40 'ında safra çamuru bulunmuştur. Diğer etyolojilerin yokluğunda geçici karaciğer testlerinin yüksekliği olan A.Pankreatitli hastalarda biliyer çamurdan şüphelenilmelidir. Biliyer çamur içeriği küçük safra taşlarının (< 5 mm küçük), karaciğer ve safra kesesi mukozası modifikasyonundan oluşur. Safra çamurunun mikroskopik analizine bakılırsa kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsiyum billuribinat granüllerinden oluşur ve safra kesesi içinde visköz bir süspansiyon halinde bulunmaktadır (10).

Alkol: A. Pankreatit nedenlerinden yaklaşık olarak % 30' una neden olur. Kronik alkoliklerin yaklaşık % 10' unda A. pankreatit atağı gelişir (12). Alkolün şu mekanizmalar ile akut pankreatite yol açtığı düşünülmektedir:

1-Alkol pankreasa direkt toksik etki yapabilir. Proteolitik enzimlerle, proteaz inhibitörleri arasındaki dengeyi bozar. Alkolün asiner hücrelerin CCK' e duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (13).

2- Pankreas sekresyonunu stimüle edip oddi sfinkter basıncını arttırarak etkili olabilir.

3- Oddi sfinterinin relaksasyonuna neden olarak duodenal içeriğin pankreas kanalına geçişine neden olabilir.

4-Kronik alkol alımı pankreas sıvısının proteinden zengin hale getirir ve bu içerik de küçük pankreas kanalcıklarını tıkamaktadır (14).

Akut pankreatit gelişmesi için alınması gereken alkol miktarı ve akut alkolik pankreatitin kronik pankreatite ilerleme riski tartışmalıdır (15).

Sigara: Son zamanlara kadar sigara içmenin alkolle ilişkili bir risk faktörü olduğu sanılmaktaydı. Oysa en az 3 büyük çalışma gösterdi ki sigara içme akut ve kronik pankreatitin mekanizması net olmamakla birlikte bağımsız bir risk faktörüdür (16-18).

Hiperlipidemi: Tüm akut pankreatit olgularının yaklaşık %3' ünden hiperlipideminin sorumlu olduğu sanılmaktadır. Akut pankreatit, hiperlipidemik hastaların ise % 12-38' inde meydana gelmektedir (19). Hipertrigliseridemi olgularındaki akut pankreatitin olası mekanizması, pankreatik yatakta lipoprotein substratlarından lokal aşırı serbest yağ asidi ve lizolesitin açığa çıkması ve böylece albuminin taşıma kapasitesini aşarak asiner hücrelerde ve mikrovasküler membranlarda hasar gelişmesidir. Trigliserid düzeyinin 750 mg/dl olması halinde akut pankreatit için risk başlamaktadır. Bilinmesi gereken diğer bir ayrıntı da, şiddetli akut pankreatite rağmen, hiperlipemik plazmada serum pankreatik enzimlerin ölçümünün yanlış düşük sonuç verebileceği ve bundan dolayı bu olgularda pankreatit sırasında enzim düzeylerinin normal bulunabileceğidir. Amilaz aktivitesi trigliseridden zengin lipoproteinler tarafından inhibe edilmektedir ve bu yüzden lipemik örnekler ölçüm için dilüe edilmelidir (20).

Hiperkalsemi: İntraselüler ortamda iyonize kalsiyumdaki artış, pankreatitle ilgili mekanizmayı harekete geçirmektedir. Asiner hücreler içerisinde kalsiyumun yüksek oranda olması tripsinojenin stabiletisini bozarak aktif forma dönüştürür (21).

Genetik Faktörler: Rekürrent pankreatit geçiren ve özellikle genç yaşlarda pankreatit geçiren hastalarda katyonik tripsinojeni kodlayan kromozom 7q35' de serin protease-1 geni (PRSS1) mutasyonu otozomal dominant olarak , Kistik fibrozis geni (CTFR) mutasyonu otozomal resesif olarak, serin protease inhibitör Kazal Tip 1 (SPINK1) mutasyonu, Kimotripsin C (CTRC) mutasyonu saptanmıştır (22).

İlaçlar: İlaçlara bağlı pankreatit çok nadirdir (% 0,3-1,4). İlaçla ilgili pankreatitin sınıflaması literatürde rapor edilen vakaların sayılarına ve latent periyod esas alınarak yapılmıştır. Birçok mekanizma önerilmiştir. İmmunolojik reksiyonlar (Ö: 6MP, aminosalisilat, sülfanamidler), toksik maddelerin birikmesi (valproik asit, didanosin, pentamidin), iskemi (diüretikler, azotiopürin), intravasküler tromboz (östrogen) ve pankreatik sıvının viskozitesinin artması (diüretikler ve steroidler) (23).

Travma: Künt veya penetran travmalarda organ retroperitoneal olsa dahi pankreasa zarar verebilir. Künt travmalarda pankreas vertebralar tarafından sıkıştırılıp

pankresta kontüzyon ve laserasyon durumları görülebilir. Her türlü cerrahi girişim sonrası A. pankreatit gelişebilir (24).

Anatomik nedenler: Duodenumda divertikül, koledokosel, pankreas divisium, annüler pankreasta pankreatit atakları oluşabilir. Pankreas divisium, embriyolojik gelişim esnasında dorsal ve ventral pankreas kanallarının birleşmemesi sonucu gelişen bir anomalidir. Burada minör papilladaki relatif darlığın pankreas sekresyonlarının akışını engelleyerek kanal içi basıncı artırdığı ve pankreatite yol açtığı kabul edilmektedir (25).

Vasküler Hastalıklar: İskemik olaylar nadiren pankreatit yapabilir. Vaskülitlerde (sistemik lupus eritematozis, poliarteritis nodosa, ateromatoz emboliler, hemorajik şok, kardiyopulmoner bypass operasyonlarından sonra iskemik pankreatit gelişebilir (26).

Gebelik: Genellikle safra taşlarına bağlı olarak meydana gelir. Gebelik sırasında artan östrogen ve progesteronun safra içeriğini ve safra kesesi motilitesini değiştirdiği düşünülmektedir. Tanıda anamnez, amilaz düzeyleri, ultrason, endosonografi yardımcıdır. Kolanjiti ve biliyer obstrüksiyonu olan gebelerde ERCP ve sfinkterotomi yapılabilir. ERCP ve cerrahi gereken vakalarda en uygun zaman 2.trimestirdir (27).

Oddi Sfinkter Disfonksiyonu: Oddi sfinterindeki anormallik sonucu rekürren akut pankreatit atakları veya biliyer tip karın ağrılarına neden olur. İki şekilde karşımıza çıkmaktadır.

A-Oddi sfinkter Stenozu: Sfinterde fibrozis vardır ve sfinter basal basıncı artmıştır (40 mm Hg'den yüksek).

B-Oddi Sfinter Diskrezisi: Motilite bozukluğudur. Sfinter basıncı yine 40 mm Hg' den yüksektir. Basınç yüksekliği düz kas relaksanlarına cevap verir.

Oddi sfinkter disfonksiyonunda tanı için oddi manometresi yapılabilir. Ancak bu işlemin yapılması da pankreatit yapabileceği için ancak çok sınırlı merkezlerde bu konuda gerçekten deneyimli kişiler tarafından yapılmaktadır (28).

İdiyopatik: %10-30 oranındadır. Ancak son raporlarda idiyopatik olarak kabul edilen hastaların %50-75' inde safra ve duodenumun mikroskopik muayenelerinde veya

tekrarlanan USG tetkikleri ile biliyer mikrolithiazis ve safra taşı hastalığına yönelik endoskopik sfinkterotomi, kolesistektomi tedavisi ile bu hastalarda rekürren pankreatit oranı azalmıştır (29).

Diğer Durumlar: Çölyak hastalığı rekürren pankreatitin nadir bir nedenidir. Pankreatit için mekanizma papiller stenoz ve duodenal inflamasyon olabilir (30). Otoimmün pankreatit; neoplazma benzemesine rağmen, görüntülemelerde pankreatik büyüme ve sarılık, kilo kaybı ile presente olmasına rağmen akut pankreatit gibi presente olabilir. Son olarak anoreksiya nervosa hastalarda pankreatit rapor edilmiştir (31).

2.1.3. Patofizyoloji

A.Pankreatit asinüs hücrelerinde, kanallarda ve interstisyel alanda zimojenlerin (sindirim enzimi prekürsörleri) erken aktivasyonu ile pankreas dokusunun otodijesyonudur.

1-Reflü Hipotezi: Duodenal içeriğin reflüsü: Duodenumdan salınan enterokinaz ile aktive edilmiş tripsin bulunan duodenal içerik pankreas içine reflü olacak olursa pankreasta bulunan normalde duodenumdaki tripsinin etkisi ile aktif hale gelmesi gereken proenzimler pankreas içinde aktif hale gelerek akut pankreatite neden olurlar.

Safra Reflüsü: Koledok ile pankreas kanalının oluşturduğu ortak kanalda obstrüksiyon varlığında safra pankreas kanalı içine reflü olarak pankreas enzimlerini aktive edebilmektedir.

2-Pankreas kanalı obstrüksiyonu: Obstrüktif faktörlerin (Ö: Safra Taşları) etkisiyle pankreas kanalında artan basınç nedeniyle ufak pankreas kanallarındaki yırtılma ve duktal bariyerin bozulması ve interstisyel enzim aktivasyonu da pankreatit oluşumunda etkilidir.

3-Enzim aktivasyonu (Tripsin diğer proenzimleri aktive eder): Bu teoride tetik çeken mekanizmalar;

- Vasküler, nutrisyonel veya lizozomal faktörler
- Sitotoksik ajanların (ilaçlar, alkol vb.) duktal hücre plazma membranlarının bütünlüğünün bozulması
- Asiner hücre membranı ile lizozom membranı arasındaki interaksiyonun bozulması

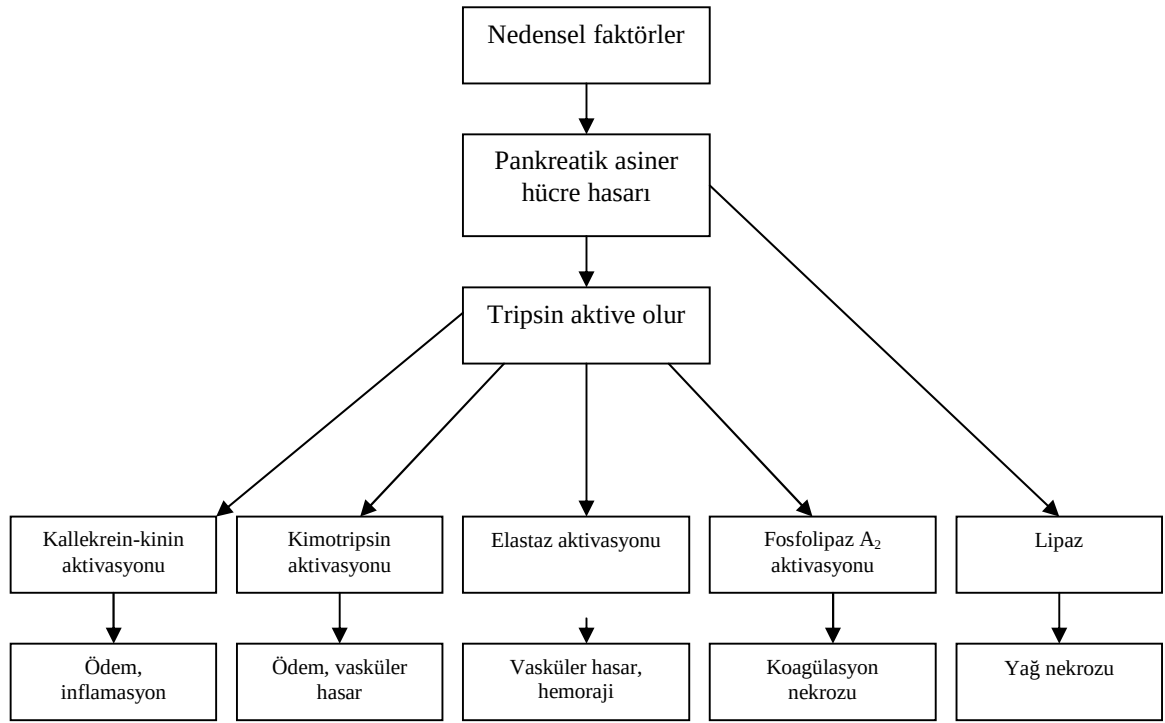
Sonuçta patogeneze;

1-Pankreatik enzimlerin erken aktivasyonu olmaktadır.

2-Parankimin bu enzimlerle otodijesyonu

3 Böylece asiner hücre hasarı , nekroz, ödem ve inflamasyon meydana gelir.

Sindirim enzimlerinin aktivasyonuna ilave olarak oksidatif stres, pankreasta bozulmuş mikrosirkülasyon ve sitokinlerin (özellikle IL1, TNF, PAF, NO) pankreas hasarına ve ekstrapankreatik komplikasyonlara katkısı vardır. İnflamasyonun yayılması ile lokalize ve sistemik komplikasyonlar meydana gelmektedir (32).



Şekil 1 Akut pankreatit patojenezi

2.1.4. A. Pankreatit Kliniği

Semptomlar:

En sıklıkla görülen semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Ağrı 30 – 60 dakika içinde pik düzeyine ulaşır, en sık epigastriumda, sonra sol veya sağ hipokondriumda ve kuşak tarzında üst abdominal bölgeye, alt torasik vertebraya yayılabilir. Ağrı öne eğilmekle ve dizleri göğse çekmekle azalır. Ağrısız pankreatit oranının %2 civarında olduğu kabul edilir. Pankreasın retroperitoneal yerleşimi nedeniyle başlangıçta şiddetli ağrıya rağmen abdominal hassasiyet ve defans yoktur. Bu bulgu

akut pankreatit tanısında önemli bir kriterdir. Barsak sesleri azalmış olmakla beraber alınabilir. Sessiz abdomen, hassasiyet ve defans bulguları olayın peritona yayılmış olduğunu gösterir. 37°-38° C ateş olguların bazılarında vardır. Daha yüksek ateşin varlığı akut pankreatite bağlı bir komplikasyonu (apse, kolanjit) veya başka bir akut batın patolojisini düşündürmelidir.

Fizik muayene bulguları:

Karında genel bir hassasiyet ve distansiyon gösterir. Hastanın çok şiddetli ağrısının olmasına karşın fizik muayene bulgularının siliği olması (rebound ve defansın kuşkulu saptanması), akut pankreatiti düşündürür. Lomber boşluklarda (Grey Turner belirtisi), periumbilikal bölgede (Cullen belirtisi) inguinal ligamentin altında (Fox belirtisi) mavimsi mor renkte lekeler, nadir görülen ve hemorajik pankreatiti gösteren bulgulardır. Hipokalsemik tetani ve Cvaştek belirtisi nadir rastlanan (% 1) bulgudur. Subkutan yağ nekrozuna bağlı eritema nodozum benzeri lezyonlar (0,5-2 cm çapında kırmızı nodüller = pannikülit), poliartrit ve distal alt ekstremitelerde tromboflebit hastalığın ileri evrelerinde rastlanabilir. Alkolik pankreatitlilerde delirium tremens, şiddetli pankreatitte psikoz, koma saptanabilir. Eşlik eden biliyer taş veya ödemli pankreas dokusunun safra yollarına basısına bağlı sarılık gelişmesi % 30 oranında saptanabilir, % 20 oranında şok veya şoka meyil bulunabilir. Pankreatitte inflamasyonun mide ve duodenum mukozasına geçmesi sonucu gelişen akut antral gastrit ve duodenite bağlı minör mukozal kanamalar olguların % 20'sinde görülür. Akut pankreatitte erozyonlara bağlı kanamalar dışında nekrozun arteriyollerde yaptığı harabiyete bağlı olarak % 6 oranında psödokist veya apse içine sızıntı halinde hafif, splenik ve gastroduodenal arterlerin erozyonu sonucu ağır kanamalar olabilir. Pankreatik kanal içine de kanama olabilir ve endoskopide papilla vateriden kanama gözlenir. Apse veya psödokistin gastrointestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena gelişebilir, ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek şiddette kanamaya neden olur.

İnflamasyonun barsak duvarına geçmesi sonucu barsakta spazm ve ödem gelişebilir. Segmental obstrüksiyon ve intestinal paralizi gelişir. Direkt batın grafisinde saptanan duodenal "sentinel loop" ve transvers kolonda "cut-off belirtisi" lokalize paralizi ve spazma bağlıdır. Vakaların % 10'unda aşikâr paralitik ileus görülür. İltihabın duodenum, ince barsak ve kolona invazyonu sonucu obstrüksiyon, perforasyon, fistülizasyon olabilir. Dalak; inflamasyon veya direkt infekte materyalin yayılımı

yoluyla veya splenik ven trombozu yoluyla etkilenebilir. Dalakta hemoraji, apse, infarktüs oluşabilir. Şiddetli pankreatitte % 50 oranında psödokist gelişir ve % 30 oranında ele gelen kitle şeklinde kendini gösterir, hastaların % 3-7'sinde apse gelişir.

Apse oluşumu geç komplikasyon olup, pankreatit başlangıcından 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. Pankreasdaki nekrotik alanların veya psödokistlerin enfekte olması sonucu meydana gelir. Apsenin mortalitesi % 25 oranındadır. Ateşin yükselmesi, ağrının şiddetlenmesi, psödokist formasyonundan dolayı batında ele gelen kitle, lökositoz, taşikardi, hipotansiyon varsa apsedan şüphe edilerek USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile inceleme yapılmalıdır. Kan kültürü genellikle başarısızdır. BT veya USG eşliğinde biyopsi ile apseyi gösterme şansı % 90' ın üzerindedir. Yapılan çalışmalarda kültürle üretilen mikroorganizmalar sıklık sırasıyla şunlardır E. coli, klebsiella, psödomonas, enterokok, proteus, Staphilococcus aureus ve diğer enterik mikro organizmalardır.

İnflamasyonun diafragmatik lenfatikler aracılığıyla toraksa geçmesi ve dolaşımdaki toksik maddelerin alveollerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular olguların % 20-40' ında görülür. Hafif takipne, dispne olguların % 70' inde görülebilir. İlk 2 günde görülen bu olaylar parsiyel oksijen basıncındaki düşmeye bağlıdır. Olguların 1/3' ünde plevral effüzyon, pulmoner infiltrasyonlar ve % 20' sinde "Adult Respiratuvar Distres Sendromu" (ARDS) gelişir. Alveol içine sıvı eksudasyonu, pulmoner kan akımında bozulma sonucu kanın yetersiz oksijenasyonu vardır, ARDS hastalığın şiddeti ile paralel olup kötü prognoz işaretidir. Akut pankreatitte patojenezde anlatılan mekanizmalara bağlı olarak hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen ölçülerde kardiyovasküler depresyon oluşabilir. Bunun dışında söz konusu mekanizmalardan bağımsız olarak akut myokard infarktüs (AMİ) örneği gösteren EKG değişiklikleri olabilir ve AMİ ile karıştılabılır. Fibrilasyon ve flutter şeklinde aritmiler olabilir. Hastaların % 80' inde oligüri, proteinüri, lökositüri görülebilir. % 20 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum %50 fatal seyirlidir. Renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz, nekrotizan pankreatitin fatal komplikasyonlarındandır (20).

2.1.5. Akut Pankreatitte Laboratuvar

A.Pankreatit'in laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: A.Pankreatit'in laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

Labaratuvar	Serumda ve idrarda artmış pankreatik enzim düzeyleri → Amilaz, pankreatik isoamilaz, Lipaz, Kolipaz, Karboksilesterlipaz, Fosfolipaz, Karboksiptidaz, Tripsin, Tripsinojen-2 Artmış non enzimatik pankreatik sekresyon düzeyleri → Pankreatit ilişkili protein (PAP), Tripsinojen aktivasyon peptid (TAP) Diğer serum markırları → C reaktif protein, tümör nekrozis faktör, Polimorfonükleer elastaz,
Radyolojik	Direk Abdomen Filmi → Normal, ince barsak ileusu, sentinel loop, dilate transvers kolon BT, MRI → Pankresin şişmesi, nekroz alanları, peripankreatik inflamasyon, akut sıvı koleksiyonu, psödokist, abse, pankreas çevresinde ve içine doğru kanama
Cerrahi/ Histolojik	Laparotomi

A.Pankreatit tanısında en sık kullanılan test serum amilazıdır. 6-12 saat içinde yükselmeye (normal düzeyin en az 2-3 katı) başlar ve yarı ömrü yaklaşık 10 saat olduğundan hızla düşmeye başlar ve komplike olmayan atakta 3-5 günde normal düzeylere iner. Pankreas dışı kaynaklardan da salınabileceği için sensivitesi ve spesifitesi düşüktür. Tükürük bezi kaynaklı (S type) amilaz yüksekliğine bağlı total amilazda yükselme olabilir.

Serum amilazının yüksekliği yapan durumlar tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Serum amilazının yüksekliği yapan durumlar

HİPERAMİLAZEMİ İLE İLGİLİ DURUMLAR						
PANKRETİK	PANKREAS DIŞI	TÜKRÜK BEZİ KAYNAKLI	PULMONER	GENİTO ÜRİNER	MALİGNİTE	DİĞER
-Kanser -Kanal tıkanıklığı -Travma -ERCP -Sekretuar uyarı -Pankreatit (asit,psödokist, abse)	-Barsak tıkanıklığı -Apendisit -Mezenter infarkt -Perfore peptik ülser	-Travma -Kabakulak -Radyasyon -Tıkanıklık	- Pnömoni -Tüberküloz -Kanser	-Böbrek yetm. -Prostat hast -Gebelik -Over kisti -Rüptüre ektopik gebelik	-Over -Prostat -Pankreas -Akciğer	-Diyabetik asidoz -Serebral travma -Termal yanıklar

Serum amilazının sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğu için amilaz kreatinin klirensi (ACR) kullanılmıştır.

$$\text{Amilaz Kreatinin Klirensi} = \frac{\text{Amilaz (idr)} \times \text{kreatinin (serum)}}{\text{Amilaz (ser.)} \times \text{kreatinin (idr)}}$$

ACR: %1-4 (normal)
> % 4 A. Pankreatit
< % 1 Makroamilezemi

ACR bazı A.pankreatit olgularında hatalı sonuçlar vermesi nedeniyle pratikte A.Pankreatit tanısında pek faydalı olmadığı ortaya çıkmıştır. Ancak ACR makroamilezemi (amilaz globülinlerle kompleks yaptığı için sadece serumda amilaz yüksektir ve idrarda amilaz normaldir) tanısında faydalı bulunmuştur.

Klinik tanıda pankreatik isoamilaz veya lipaz ölçümü çok daha değer taşır. Serum lipazı amilaza göre daha sensitiftir (33). Bu enzimler prognozun değerlendirilmesinde ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde değer taşımadıklarından günlük olarak da istenmesi önerilmemektedir. İdrarda tripsinojen aktivasyon peptidinin

ve karboksipeptidaz aktivasyon peptidinin ölçülmesinin şiddetin derecesinin saptanmasında faydalı olduğu ileri sürülmüştür (34). Bundan başka lökositoz, hipokalsemi, ALT yüksekliği, hiperglisemi, CRP yüksekliği görülebilir.

2.1.6. Akut Pankreatitte Görüntüleme

Direk karın grafisi acil servise gelen bir hasta için ayırıcı tanı yapılması açısından faydalıdır. Direk grafide solda psoas kasının gölgesinin kaybı, sentinal loop (nöbetçi barsak segmenti, inflamasyon komşuluğundaki ince barsakların bir bölümünde peristaltizmin durması nedeni ile lümende biriken hava ve sıvının seviye vermesi ve barsaklarda lokal genişleme olmasıdır), transvers veya assendan kolonda dilatasyon , terminal ileum ve çekumda gaz gölgesi , transvers kolonda inflamasyonlu pankreas dokusunun basısına bağlı olarak hiç hava görülmemesi (cut off belirtisi), abdominal bölgede hiç gaz görülmemesi gibi bulgular olabilir.

Akciğer grafisi; plevral effüzyonu gösterebilir, ağır pankreatli olgularda mutlak çekilmelidir.

Ultrason; Hastalarda gelişen ileus tablosuyla karın gazlı olduğu için ancak %60-70 olguda pankreas net görülebilir. Ancak safra kesesindeki taşların akut pankreatitte yol açan patoloji olmasını ortaya çıkarma bakımından faydalıdır. Klasik bulgu diffüz büyümüş hipoekoik görünümlü pankreastır. US ile pankreatik inflamasyonun ekstrapankreatik yayılmasını ve pankreas içinde nekrozu net olarak tanımlamak zordur. Bu durumda BT daha faydalıdır (35).

Endoskopik Ultrason; Karnın gazlı olmasından daha az etkilenir ve koledok taşlarını daha iyi görüntüleyebilir. Komplikasyon olarak gelişen psödokistin tanısı ve tedavisinde çok faydalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi; Pankreatit tanısı için en faydalı incelemedir.

MR-MRCP; BT' ye benzer özellikleri vardır. BT' nin tekrarlanması gereken durumlarda hastanın aldığı radyasyon oranını azaltması bakımından MR' da iyonizan

radasyon kullanılmaması önemli bir avantajdır. MRCP' de safra kanalları içinde taş şüphesi olan durumlarda yardımcıdır.

2.1.7. Akut Pankreatitin Şiddetinin Belirlenmesi

Akut pankreatitte şiddetinin ve prognozun erken dönemde saptanması büyük önem taşımaktadır. Hastaların % 70-80' i hafif seyirli, kendi kendini sınırlayan bir tablo gösterirken % 20-30' luk bölümünde ağır ve fatal seyirli tablo görülür. Bu ikinci gruba giren hastaların etken tanı konularak zamanında tıbbi ve/veya cerrahi müdahalede bulunulması mortaliteyi azaltabilir. Bu nedenle buna yönelik çeşitli kriter ve skorlama yöntemleri geliştirilmiştir.

En sıklıkla kullanılan klasifikasyon sistemi morfolojik özelliklere göre A.Pankreatiti iki kategoriye bölen Atlanta klasifikasyonudur.

Hafif form (ödematöz ve interstisyel): %75 olguda görülen tiptir. Bu şekilde seyreden olgularda pankreas dokusunda ödem ve eksüda olup asiner hücreler arasında fibroblast proliferasyonu olmaktadır ve bazı alanlarda yağ nekrozu olmakta ancak asiner hücre nekrozu görülmemektedir. Ancak genel olarak organ fonksiyon bozukluğu yapmayan , sonuçta hastanın sorunsuz bir iyileştiği formdur.

Şiddetli Form (nekrotizan): %25 olguda şiddetli seyir göstermektedir. Akut, şiddetli ve ilerleyici bir şekilde olup yaygın pankreas doku harabiyeti ile karakterizedir. Pankreas büyük ve ödemli olup pankreas içine ve çevresine kanamalar çevre dokuda sarı, gri renkli plaklar (likefaksiyon nekrozu, yağ nekrozu, ağır inflamatuvar olay, damarlarda tromboz, asiner ve ductal yapılarda önemli derecede hasar) izlenebilmektedir. Organ yetmezlikleri (şok, böbrek ve akciğer yetmezliği) nekroz abse ve psödokist oluşumuna neden olan bir seyir gösterir. Ölüm oranı %5-10'dur.

Atlanta klasifikasyonunda şiddetli AP 'ı gösteren kriterlerden herhangi biri

- Başvuru anında (ya da ilk 48 saat içinde) en az 3 puanlık Ranson skoru
- Hastalık süresi boyunca herhangi bir anda en az 8 puanlık APACHE II skoru
- En az bir organ yetmezliği
- En az bir lokal komplikasyon

Organ yetmezliği tanımı şunları içerir

- şok (sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nin altında)
- Pulmoner yetmezlik (Oda havası ile $PaO_2 \leq 60$ mm Hg)
- Böbrek yetmezliği (sıvı replasmanı sonrası serum kreatinin > 2 mmHg /dl)
- Gastrointestinal Kanama (24 saat içinde en az 500 cc kan kaybı)
- Dissemine intravasküler kougulopati varlığı
- Ciddi hipoksemi varlığı (≤ 7.5 mg /dl)

Lokal komplikasyonlar şunlardır (36)

- Pankreatik nekroz
- Pankreatik abse
- Pankreasta psödokist varlığı

Erken prognostik skorlar

şiddetli pankreatiti belirleyip yoğun bakım ünitesinde izlemek ve mortaliteyi önlemek agresif tedavi vermek amacıyla birçok prognostik skor geliştirilmiştir. Ama hiç biri şiddetin prediktivitesini göstermede mkemmek değildir.

Tablo 4: Ranson Prognoz Kriterleri (37)

<u>İlk başvuru anında:</u>	<u>A:Orijinal</u>	<u>B:Safra taşı ety.</u>
1-Yaş (yıl)	> 55	> 70
2- Kanda Beyaz Küre /mm ³	> 16.000	> 18.000
3- Kan şekeri (mg/dl)	> 180	> 220
4- LDH (IU/ml)	> 350	> 400
5- AST (IU/ml)	> 120	> 250
<u>İlk 48 saat içinde</u>		
6- Hematokritte düşme	$> \% 10$	$\% 10$
7- Serum Kalsiyum (mg/ dl)	< 8	< 8
8- Kan resinde yükselme (mg/dl)	> 5	> 5
9- Baz eksiği (mEq/L)	> 4	> 5
10- Sıvı kaybı (ml)	> 6.000	> 6.000
11- Arterial pO ₂ (mmHg)	< 60	< 60

A: Orijinal tanımlanan kriterler.

B: Daha sonra modifiye edilerek safra taşı pankreatitine uygulanan kriterlerdir.

Toplam Skor <3 ise mortalite % 1

Toplam Skor 3-5 ise mortalite %10 -%20. (Hastalar yoğun bakıma alınmalıdır)

Toplam skor > 6 ise mortalite %50 den fazladır.

Bu sistemin eksik yönleri; değerlendirme sadece ilk 48 saat gibi bir süreyi öngörmekte, akut ödematöz interstiyel pankreatit ve nekrotizan pankreatit arasında kesin ayırım yapılamamakta ve sensitivitesi düşüktür.

APACHİ-II (Acute physiology and chronic health examination) Skoru;

Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skoru yoğun bakımda yatan tüm hastalar için Knaus ve ekibi tarafından 1982’ de geliştirilmiştir (38).

Tablo 5: APACHİ-II (Acute physiology and chronic health examination) skoru 12 ayrı değişkenin skorlarının toplamıdır.

Fizyolojik değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+ 2	+ 3	+ 4
Rektal derece (C)	≥41	39-40.9		38.5-39.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Kan basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenlenme (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200				≤
Arter pH’sı	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Na (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum K (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.34	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinini (mg/100ml)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hemotokrit (%)	≥60		50-59.9	50-59.9	30-45.9		20-29.9		<20
Beyaz küre (x10 ³ mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9	<1	
Glasgow koma skoru = 15- güncel skor									

APACHE II skoru; AFS, kronik sağlık puanı ve yaş puanları (yaş <44 sıfır, 45-54 iki puan, 55-64 üç puan, 65-74 beş puan ve >75 altı puan) toplanarak verilmektedir.

Kronik sağlık puan hastanın yandaş ya da bağışıklık bozukluğu varsa verilmektedir: örneğin cerrahi dışı ve acil hastalar için beş puan, ve elektif post operatif hastalar 2 puan. Organ yetmezliği ya da bağışıklık yetmezliğinin hastaneye başvurudan önce bulunması gerekmektedir.

Total skor: 8 den düşük ise hafif pankreatit;

8 ve 8' den büyük ise ciddi pankreatit atağı varlığı düşünölmelidir.

Bu sistemin avantajları ; AP şiddetinin hastalığın ilk saatlerinde objektif olarak değerlendirmesi ve yoğun bakım gerektiren hastaların saptanmasını sağlar. 24 saat boyunca yapılabilecek laboratuvar testlerini kullanır ve bu şekilde her şiddeti ve tedaviye yanıt değerlendirilebilir.

Bu sistemin dezavantajları ise;

Komplike bir sistemdir, bilgisayar gerekli olabilir.

Hastalığın şiddetini belirleyen kesin bir skor yoktur. 5-12 puan arası gibi geniş aralıklı bir değerlendirme genişliği vardır.

Diğer skorklama sistemlerinden Glaskow, Banks, Agarwal ve Pitchumoni' de de Ranson gibi ilk 48 saatlik izlem esas alınır. Leeds (tanısal periton lavajı) invaziv bir sistemdir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu skoru, BISAP skoru Harmless acute Pankreatit skoru, ve organ yetmezliği temelli skorlar (Goris, Marshall, Bernard, sequential organ failure assessment (SOFA) henüz yaygın şekilde kullanılmayan ve sensivitesi ve spesifiteleri yönünden deneyim ve izlem gerektiren sistemlerdir (39).

A.Pankreatitin şiddetini belirlemede BT'de yararlıdır. BT görüntöleme yöntemine göre skorklama sistemi oluşturulmuştur. BT eşliğinde yapılan iğne aspirasyon biyopsisi ile enfeksiyon tanısı % 90-95 oranında doğru olarak konulmakta ve enfeksiyon etkeni üretilebilmektedir.

Tablo 6: Balthazar BT skrlama sistemi (40)

A	Normal pankreas
B	Pankreatik genişleme
C	Pankreatik ve peripankreatik yağ inflamasyonu
D	Tek peripankreatik sıvı koleksiyonu
E	İki veya daha fazla sıvı koleksiyonu ve retroperitoneal hava

Tablo 7: BT ile şiddeti Belirleme İndeksi (BTşİ):

BT evresi	Puan	Nekroz	Puan	BTşİ
A	0			
B	1	yok	0	1
C	2	<30%	2	4
D	3	30-50%	4	7
E	4	>50%	6	10

BTşİ = 0-3 (Morbidite %8 ve mortalite %3)

BTşİ = 7-10 (Morbidite %92 ve mortalite %17)

Labaratuvar parametrelerin de prognozu göstermede önemli ve değerli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (41). Bu parametreler;

- Hemokonsantrasyon, C-Reaktif protein, Kan üre azotu, serum kreatinin, üriner tripsinojen aktivasyon peptid (TAP), prokalsitonin, PNL elastaz, pankreatik-associated protein, procarboksipeptidaz B aktivasyon peptid, serum tripsinojen -2, fosfolipaz A-2, serum amiloid-A substans P, antitrombin III, platelet aktivasyon peptid, interlökin 1,6,8 ve tümör nekrozis faktör alfa, solubl tümör nekrozis faktör reseptör ve çeşitli genetik polimorfizm

2.1.8. Akut Pankreatit Tedavisi

A.Pankreatitin tedavisi klinik, laboratuvar ve şiddeti skrlama sistemlerinde bulunan değerlerin temeline dayanır. Tedavide amaç pankreasın kendi inflamasyonunun ve altta yatan predispoze faktörlerin düzeltilmesine dayanır. A. Pankreatit, çoğu atağı hafif formda olup 5-7 günde iyileşmeye başlar. Ölümmler bu hastalarda nadirdir. Bunun tersine şiddetli nekrotizan pankreatitin mortalitesi artan komplikasyonlarla yüksektir.

Destek Bakım: Hafif akut pankreatit, İV sıvı, elektrolit ve metabolik anormalliklerin düzeltilmesi ve ağrı kontrolü ile tedavi edilir. Hastaların çoğunda başka tedavi gerektirmez ve 3-7 günde yemek yemeye başlarlar.

Şiddetli akut pankreatit yoğun bakım ünitesinde hastalar monitorize edilmeli ve pulmoner renal, sirkulatuvar ve hepatobiliyer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Vital bulgular ve idrar takibi monitorize edilmeli ve ilk 24-48 boyunca her birkaç saatte bir takip edilmelidir. Dirençli hipoksemi, IV sıvının bolus verilmesine dirençli hipotansiyon ve olasılıkla böbrek yetmezliği gelişmiş olabilir.

Sıvı tedavisi nekrotizan pankreatitli hastalarda vasküler kaçış sendromu geliştiğinden dolayı çok önemlidir (42). Yetersiz sıvı replasmanı (24 saatte persistan hemokonsantrasyonun kanıtı olarak) nekrotizan pankreatitin gelişmesiyle ilgili en az bir rapor gösterilmiştir (43). Yetersiz hidrasyon hipotansiyona ve akut tubuler nekroza neden olabilir. Buna ek olarak sıvı yetersizliği pankreatik mikrosirkulasyon hasarına ve sonuçta pankreatik nekroza neden olabilir.

Sıvı replasmanın şekli hakkında bir çok öneriler vardır. Başlangıç olarak IV sıvı alımı ilk 60 veya 90 dk da 20 cc/kg hesabıyla verilmeli ve yaklaşık olarak 250-300/saat IV sıvı 48 saat boyunca kardiyak durum izin verirse verilmelidir (44). Yeterli sıvı verilip verilmediği vital bulgular, idrar çıkışı ve eğer başlangıçta yüksekse hemotokrit ve kan üre azotunun (BUN) düşmesi 24 saat sonra değerlendirilmelidir. BUN' un ilk gelişte ve sıvı tedavisi sonrası mortalitenin prediktivitesi yönünden oldukça önemlidir (45). Sıvı artımının gereksinimi BUN düzeyi aynı kalan ve artmış hastalarda dikkate alınmalıdır.

Sıvı tedavisi idrar miktarı 0,5/kg/saatten büyük olacak şekilde titre edilmelidir. Düşük idrar miktarı düşük volüm deplezyonundan ziyade akut tubuler nekrozu gösterir. Agresif sıvı tedavisi idrar çıkımını arttırmaksızın periferik ve pulmoner ödeme neden olabilir. Laktatlı ringerli solüsyonuyla yapılan sıvı replasmanının normal saline göre daha üstün olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır (46). Hiperkalsemiden dolayı gelişen pankreatitte ise ringerli laktat solüsyonu 3 mEq/L kalsiyum içerdiğinden dolayı kontraendikedir. Bu hastalarda volüm replasmanında normal salin tercih edilmelidir.

Arteriyel oksijen satürasyonu değerlendirilmeli ve eğer %95'in altında ise kan gazı alınmalı ve oksijen desteği verilmelidir. Hipoksi ateletaziye, plevral effüzyona, intrapulmoner şantların açılmasına veya akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) bağlı olabilir. Persistan ve progresif hipoksi mekanik ventilasyon gerektirebilir.

Şiddetli pankreatitte elektrolitler monitorize edilmelidir. Hipokalsemi eğer iyonize kalsiyum düşükse veya eğer nöromusküler instabilite (Chvostek's veya Trousseau's sign) varsa düzeltilmelidir. Düşük magnezyum düzeyleri hipokalsemiye bağlı olabilir ve düzeltilmelidir.

Serum glukoz düzeyleri saatlik takip edilmelidir. Şiddetli pankreatitte kan şekere göre insülinle ayarlanmalıdır. Hiperglisemi TPN' ye, insülin salınmasının azalmasına, glukoneogenezin artışına, ve glukoz kullanımının azalmasına ve sekonder pankreatik enfeksiyonların artışına bağlı olabilir.

Derin ven trombozu profilaksisi yatalak hastalarda dikkate alınmalıdır.

Ağrı Yönetimi: Abdominal ağrı sıklıkla dominant semptomdur. Hemokonsantrasyon ve vasküler kaçıştan dolayı hipovolemik hastalarda iskemik ağrı meydana gelir. İskeminin markırı metabolik asidoz ve yükselmiş serum laktat düzeyidir. Kontrolsüz ağrı hemodinamik instabiliteye bağlı olabilir. Dikkatli yeterli sıvı tedavisi şiddetli abdominal ağrıda öncelikle olmalıdır. Yeterli ağrı kontrolü IV opiatların kontrollü analjezi pumplarla kullanımını gerektirir. Hidromorfon veya fentanil (IV) ağrıyı dindirmek için kullanılabilir. Meperidin; Oddi sfinkter basıncını arttırdığı düşünülen morfine oranla daha çok tercih edilir (47).

Nutrisyon: Hafif pankreatitli hastalar genellikle yalnız IV hidrasyonla tedavi edilir. 1 hafta içinde iyileşip oral tedaviyle beslenmeye devam edebilirler. Nutrisyonel destek genellikle şiddetli formda oral alıma 5-7 günden daha fazla sürede devam edemeyecek hastalara verilir. Nazojejunal tüp (elemental veya semielemental formül kullanılır) total parenteral nutrisyona göre tercih edilir. Erken enteral nutrisyon; şiddetli pankreatiti konfirme edilirse, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişenlerde, organ disfonksiyonu gelişenlerde ve yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda 24-48 saat içinde başlanmalıdır (48).

Enteral; Şiddetli A.Pankreatitli hastalarda enteral beslenme önerilir. Enteral beslenmenin faydası intestinal bariyerden majör enfeksiyon nedeni olabilecek olan bakteriyel translokasyonu önlemektir. Bir diğer avantajı kateterle ilişkili olarak kateter sepsisi, arteriyel laserasyon, pnömotoraks, ven trombozu, trombofilebit, kateter embolisinin önlenmesidir (49). Pankreatik enzim sekresyonların azaltılması amacıyla yüksek proteinli, düşük yağ oranları içeren yarı-elementel beslenme formülleri

önerilmektedir. Yükselmiş pankreatik enzimler veya sıvı koleksiyonunun varlığı oral veya enteral beslenme için kontraendikasyon değildir.

Parenteral; Enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalara önerilir.

İnfeksiyon; Akut nekrotizan pankreatitli hastaların 1/3'ünde gelişir ve mortalite ve morbiditeden sorumludur.

Profilaktik antibiyotik; Guideline'lar ışığında eğer BT' de pankreasın %30'undan daha fazlasını içeren nekrotizan pankreatit varsa başlangıç antibiyoterapisi için imipenem/karbapenem tedavisi 7-10 gün önerilmektedir. Daha fazla kullanıldığında fungal süperenfeksiyon riski vardır. Guideline'larda da profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (50).

Perkütan BT –guide eşliğinde aspirasyon; İnfekte pankreatik nekroz için şüphe (klinik instabilite veya sepsis fizyolojisi, artmış WBC oranı, ateş) olduğunda gram boyama ve kültür için öneriliyor (51). Viskusun etrafında halo akut sıvı koleksiyonu ve steril nekroz antibiyotik gerektirmez. Endoskopik veya perkütan yoldan minimal invaziv bir şekilde nekrotik debrisleri temizlemek konservatif bir tedavi sağlar. %30' un üzerinde pankreatik nekrozu bulunanlarda 1 haftalık ampirik antibiyoterapiye rağmen iyileşme yoksa ve başka bir enfeksiyon kaynağı olabilecek yer yoksa perkutan BT eşliğinde aspirasyon önerilmekte ve gerektiğinde bu tekrarlanmalıdır. Eğer bakteriyel enfeksiyonun kanıtı varsa kültür sonucuna göre antibiyotik değişikliği yapılarak nekrezektomi uygulanmalıdır. Eğer aspire edilen materyal steril gelirse 4-6 hafta konservatif tedaviye devam edilir. Sistemik toksisite bulguları olan hastada ise 5-7 gün içinde aspirasyon hızla tekrarlanmalıdır (52).

Nekrozektomi; Pankreas rezeksiyonu, morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için, günümüzde akut nekrotizan pankreatitte tercih edilen bir ameliyat değildir. Akut nekrotizan pankreatit' de, günümüzde en geçerli yöntem, nekrozektomi ile infekte ölü dokuların temizlenmesidir. Dikkat edilmesi gereken nokta, sadece ölü dokuları temizleyip, canlı dokulara zarar vermemektir. Bu nedenle ikinci haftadan sonra, yani sağlam ve ölü dokular arasında sınır oluştuktan sonra, bu işlemin künt disseksiyon ile

yapılması önerilir. Son 3 yıldır bazı merkezlerde transgastrik endoskopik olarak EUS kullanılarak snare ile endoskopik nekrozektomi yapılmaya başlanmıştır (53).

Kolesistektomi; Kolesistektomi safra taşı pankreatiti iyileştikten sonra uygulanmalıdır. Kolesistektomi yapılmadığı takdirde hastalarda 6-18 hafta içinde akut pankreatit, kolesistit veya kolanjit tekrarlama olasılığı %25-30' dur (55). Rekürren pankreatit riski sfinkterotomi uygulanmayan hastalarda daha yüksektir. Hafif pankreatiti olan hastalarda kolesistektomi 7 gün içinde , şiddetli pankreatit geçirmiş olanlarda ise en az 3 hafta sonra uygulanması önerilir (54). Preoperatif ERCP yalnız koledok kanalında çamur ve taş düşünüldüğünde yapılmalıdır

Safra Çamuru: Daha önce pankreatit episodları geçirmiş olanlarda tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle kolesistektomi önerilir (55).

Splenik Ven Trombozu: A.Pankreatitli hastalarda %19' unda görülür. En etkili tedavi trombozun spontan resolüsyonu ile ilişkilidir. Eğer Portal Ven veya SMV' ye yayılım olursa antikoagulan gerekebilir. Varise bağlı kanamalar kr. pankreatitin tersine çok sık görülmez ve profilaktik splenektomi önerilmez (56).

Abdominal Kompartman Sendromu: Nekrotizan pankreatitli hastalar artmış intraabdominal basınç ve abdominal komprtman sendromu riski içindedirler. İlües, asit, peripankreatik inflamasyon, agresif sıvı tedavisini içeren ödemden dolayı olabilir (57). Yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur ve visseral organların iskemisi ve doku hasarını içerir. İç orgnların basıncı 21 mm Hgnin üzerine çıkar. Progresif oligüri ve artmış ventilator gereksinim tüm abdominal kompartman sendromlu hastalarda yaygındır. Tüm hastalarda gergin abdominal distansiyon vardır. Diğer bulgular hipotansiyon, perifral ödem, akut pulmoner dekompensasyondur. Eğer abdominal dekompresyon sendromu saptanmışsa cerrahi veya perkütan kateterle boşaltılmalıdır.

2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP), pankreas ve safra yolları hastalıklarının teşhis ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan, son yıllarda popülaritesi artan endoskopik bir işlemdir. Bu işlemde, endoskop ve X-ray cihazları kullanılarak pankreas kanalı ve safra yolları görünür hale getirilir. Böylece safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanısında kullanılır.

2.2.2. ERCP Endikasyonları

ERCP sadece diagnostik bir yöntem olmayıp terapötik amaçla da kullanılmaktadır. İşlem sırasında özellikle basket ve balon kateterlerin kullanılarak koledok ve pankreas kanalı taşlarının çıkarılması tedavide çok büyük kolaylıklar sağlamıştır. Koledokta taş, striktür, tümör ve benzeri patolojilerin varlığında endoskopik sfinkterotomi yapılarak terapötik işlemlere zemin hazırlanır. Endoskopik sfinkterotomi ampulla vaterinin elektrik akımı uygulanarak kesilmesi işlemidir. Bu işlem için sfinkterotom adı verilen endoskopun içinden geçirilen özel aygıtlar kullanılır. Endoskopik sfinkterotomiden sonra safra yolları veya pankreas kanallarına stent yerleştirilebilir. Darlıkların tedavisinde balon dilatasyonu ve gerekirse daha sonra stent takılması, malign darlıklarda ise ek olarak lazer, radyofrekans gibi yöntemler kullanılmaktadır (58).

2.2.2.1. Tanı amaçlı ERCP Endikasyonları

- Sarılığı olan hastada safra yolu tıkanıklığı şüphesinde
- Sarılığı olmayan hastanın kliniğinin safra yolu veya pankreas patolojisi düşündürdüğü durumlarda

- Pankreas tümörü düşündüren bulgu ve belirtiler varlığında indirekt radyolojik yöntemler (Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi) tanı koydurucu değil veya normal ise

- Etiyolojisi bilinmeyen rekürren veya persistan pankreatit varlığında
- Kronik pankreatitte ameliyat öncesi inceleme amacıyla
- Ultrasonografi veya Bilgisayarlı Tomografi ile saptanamamış pankreatik psödokist olasılığı veya bilinen psödokistte ameliyat öncesi değerlendirmede

- Oddi sfinkter manometresi amacıyla
- Safra yolu yaralanması şüphesinde

2.2.2.2. Tedavi amaçlı ERCP endikasyonları

- Endoskopik sfinkterotomi
 - a. Koledokolitiazis
 - b. Süpüratif kolanjit
 - c. Biliyer pankreatit
 - d. Papiller stenoz veya Oddi sfinkter işlev bozukluğu
 - e. Safra yolu darlığında stentleme veya balon dilatasyon öncesi
 - f. Koledokosel (Distal koledoğun duvar içi veya pankreas içi kistik dilatasyonu)
 - g. Safra yoluna açıldığı düşünülen karaciğer kist hidatiği varlığında
 - h. Ameliyattan sonra dış safra fistülü
- Stentleme
 - a. Benign darlıklar
 - b. Malign darlıklar
 - c. Safra fistülü
 - d. Çıkarılamayan koledok taşları
- Balon dilatasyonu (darlıklar)
- Nazo biliyer drenaj kateteri yerleştirilmesi (Akut kolanjit varlığında veya önlenmesinde veya koledok taşını çözündürmek için kimyasal madde infüzyonu amacıyla) (59).

2.2.3. ERCP Kontrendikasyonları:

- Safra yolu veya pankreas hastalığına dair objektif bulguların olmadığı karın ağrısı varlığında
- Safra yolu patolojisine ait belirti bulunmayan şüpheli safra kesesi hastalığında
- Ultrasonografi veya Bilgisayarlı Tomografi ile belirlenmiş ameliyat edilebilir pankreas tümöründe (Tedaviyi değiştirecek bulgu beklenmiyorsa)
- Kolesistektomi öncesinde safra yoluna ait patoloji belirtisinin bulunmadığı durumda

2.2.4. ERCP Komplikasyonları

Diğer endoskopik işlemlerden farklı olarak, ERCP işleminin önemli oranda komplikasyon riski vardır. Kapsamlı olarak, işleme bağlı mortalite %0,1- 0,2'dir. ERCP'ye bağlı komplikasyonların sıklığı temelde hastayla ilgili faktörlere ve endoskopistin deneyim ve ustalığına bağlıdır. Rutin olarak problemsiz şekilde derin koledok kanülasyon yapabilmesi için, endoskopistin en az 200 ERCP yapmış olması gerektiği kabul edilmektedir. ERCP ile ilişkili komplikasyonlar sedasyon, endoskopi işlemi ve ERCP işlemine bağlı olanlar olarak sınıflanabilir (60).

Yeterli bir sedasyon başarılı bir ERCP için anahtar rol oynar. Hekim sedatif ajanların etkilerini ve yan etkilerini iyi bilmelidir. Dozun düşük tutulması güvenli olsa da, düşük doz sedasyon ile yapılan ERCP' de sfinkterotomi veya taş çıkarma işleminin başarısızlığı artar. Buna karşın, aşırı sedasyon hipoventilasyon, hipoksi ve hiperkapni riskini artırır, böylece hastanın cevapsızlığına sebep olur. Derin sedasyonda hasta ve endoskopist arasındaki iletişim kesilebilir ve işlemde başarısızlık ihtimali artar. Böyle bir durumda hastayı uyandırmak, rahatlatmak ve hasta ile gerekli ilişkinin tekrar sağlanmasından sonra işleme devam etmek faydalı bir yaklaşımdır.

Endoskopinin kendisine bağlı komplikasyonlar nadiren gelişebilir. Özofagus striktürü, tümör veya hiatus hernisi gibi yapısal anormallik olmaksızın üst gastrointestinal kanalın perforasyonu genellikle görülmez. Genellikle eşlik eden bir anormalliğe bağlı olarak duodenum perfore olabilir. Duodenal divertiküller işlem için genellikle bir problem oluşturmaz. Endoskopiye bağlı riskler daha çok, duodenoskoptun kullanımındaki hatalarla gelişir. ERCP eğitimi alan kişi duodenoskop, biyopsi

forsepsleri, kataterler, sfinkterotom veya basket gibi delinmeye yol açabilecek cihazların doğru kullanımı konusunda tekrar tekrar uyarılmalıdır. ERCP'ye bağlı komplikasyonlar başlıca akut pankreatit, kolanjit, kanama ve daha az olarak da retroperitoneal perforasyondan oluşur. Bunlardan en çok pankreatit ve kolanjit (<1%) karşılaşılr. Bunun dışında nadir görülen diğer komplikasyonlar kontrast allerjisi, duodenal pnömotozis, bilioma'dır (61).

2.3. Post ERCP Pankreatit

2.3.1. Tanım

Pankreatit, ERCP' nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur. Birçok prospektif çalışmada post-ERCP pankreatit yüzdesi % 1,8 - % 7,2 arasında değişmektedir. Bununla beraber pankreatit insidansı, pankreatit tanısında kullanılan kriterlere, hasta takibinin tipi ve süresine, vaka seçimine bağlı olarak değişebilmektedir (62).

Post-ERCP pankreatit tanısında kabul edilen kriterler, 1991 yılında bir konsensus çalışmasında öne sürülmüştür. Bu kriterler; ERCP sonrası 24 saat içinde lipaz enziminde artış ya da 24 saat içinde amilaz düzeylerinde en az 3 kat artışla birlikte pankreatitle uyumlu karın ağrısının başlamasıdır. Ayrıca ağrı şikayeti hastaneye başvuruyu gerektirecek kadar şiddetli olmalı ya da hastanede yatan bir hasta ise hastanede kalış süresini uzatmalıdır. 1991'deki Konsensus çalışması, post-ERCP pankreatit geliştikten sonra hastanede kalınması gereken süreyi ölçü alarak pankreatitin ciddiyetini sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmaya göre hafif pankreatit; 2-3 günlük hastanede yatışı gerektirecek durumla karakterizedir ve serum amilazı işlemiden 24 saat sonra en az 3 kat artış görülür. Orta dereceli post-ERCP pankreatit; 4-10 günlük hastanede yatışı gerektirmektedir. Şiddetli post-ERCP pankreatit ise 10 günden daha uzun süre hastanede yatışı, yoğun bakım ünitesine yatışı veya pankreatitin lokal komplikasyonları için müdahale varlığını gerektirmektedir (63).

2.3.2. Post-ERCP Pankreatitte Mekanizmalar (20)

- 1) Mekanik obstruksiyon: Pankreatik sıvı akışının engellenmesi
 - a) Pankreatik sfinkter veya pankreatik kanalın proksimaline travmaya bağlı
 - b) Sfinkterotomi veya termal hasara sekonder pankreatik sfinkterin ödemi.

c) Sfinkter hipertansiyonlu hastalarda uzamış pankreatik sfinkter spazmı.

2) Pankreas kanalının içinde hidrostatik basınç artışı; şunlarla ilişkili olarak

a) Aşırı kontrast madde enjeksiyonu

b) Distal aspirasyonsuz pankreatik manometri

c) Pankreatik sfinktere yakın obstrüksiyon- distalde oturmuş koledok taşının kompresyonu

3) Enfeksiyon: Enfeksiyonun kaynağı olarak

a) Duodenal içerik

b) Endoskop kanalı

c) ERCP' de kullanılan diğer aletler

Post-ERCP pankreatitin mekanizmaları hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. En çok kabul edilen teori, işlem sırasında papilla ya da pankreatik sfinktere mekanik travma uygulanmasının pankreatik sekresyonun akışında geçici bir obstrüksiyon yapmasıdır. Bu teori, çoklu randomize kontrollü çalışmalarda bulunan sonuçlarla daha çok kabul görmüştür.

Bu çalışmalarda, yüksek riskli post-ERCP pankreatit adayı hastalarda profilaktik olarak pankreatik kanala stent uygulanmasının pankreatit komplikasyon riskini azalttığı ve ciddi post-ERCP pankreatit insidansını neredeyse sıfırladığı görülmüştür. Bir başka teoride, salin ya da kontrast enjeksiyonu nedeniyle pankreatik duktusta hidrostatik basıncın artması, pankreatik duktus ya da parankimde hasara yol açabilir. Non anyonik düşük osmolariteli kontrast ajanlar anyonik kontrast ajanlara göre rölatif güvenlidir. Fakat yapılan kontrollü çalışmaların bir metanalizinde anlamlı fark bulunamamıştır (64). Pankreasa intestinal bakteri bulaşıyla pankreas enfeksiyonu gelişmesi, post-ERCP pankreatitte potansiyel başka bir mekanizma olarak düşünülmüştür. Randomize kontrollü bir çalışmada, ERCP öncesi antibiyotik kullanılmasının işlem sonrası pankreatit gelişmesini azalttığı bildirilmiştir (65). Elektrokoterin neden olduğu termal hasarında pankreatik kanalın obstrüksiyonuna neden olan pankreatik orifiste ödeme neden olarak pankreatik sekresyonların boşalma kusuruna neden olabilir (66)

Post-ERCP pankreatit gelişimindeki mekanizmalara bakılmaksızın, hasar sonrası gelişen kaskad, diğer etyolojilere bağlı pankreatitlerdeki gibi aynıdır. İlk hasarın,

pankreasın otosindirimine ve asiner hücre sekresyonunda azalmaya neden olan proteolitik enzimlerin prematür aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir.

2.3.3. Post ERCP Pankreatit Risk Faktörleri

ERCP'ye bağlı pankreatit gelişiminde belli risk faktörleri mevcuttur ve bunlar hastaya ve uygulanan tekniğe bağlı olmak üzere üç sınıfta incelenebilir (Tablo 2).

Tablo 2: Post ERCP Pankreatit Risk Faktörleri

<u>Hasta Kaynaklı Faktörler:</u>	<u>Teknik Kaynaklı faktörler:</u>
Bayan hasta	Zor veya yetersiz kanulasyon
Genç hasta	Pankreatik kanal enjeksiyonu
Post ERCP pankreatit geçirme öyküsü	Pankreatik sfinkterotomi
Rekürren akut pankreatit geçirme öyküsü	Precut sfinkterotomi
Kronik pankreatit öyküsünün olmaması	Kontrast madde ile pankreatik asinerizasyon
Koledokolitiazis bulunmaması	Biliyer sfinktere balon dilatasyonu
Bilirubin değerlerinin normal olması	Minör papilla sfinkterotomisi
Oddi sfinkter disfonksiyonu	Oddi sfinkter disfonksiyonu için pankreatik veya biliyer sfinkterotomi
	Biliyer sfinkterotomisz geniş çaplı (10F) stent yerleştirilmesi
	Papillanın ampullektomisi

Operatörle ilişkili faktörler

Yetersiz eğitim
Tecrübe eksikliği
Vaka sayısı azlığı

Hasta ile ilgili risk faktörlerinden G.İ. düz kas disfonksiyon sendromu (20)

Akalkülöz biliyer ağrı, post kolesistektomi biliyer ağrı veya rekürrent idiyopatik pankreatit, SOD'lu hastalarda- Oddi sfinkter hipertansiyonu

Bu hasta grubunda post ERCP pank. gelişme eşiği oldukça düşük olduğundan, işlem sırasında aşırı ve uzun süreli spazm hem sık, hem de şiddetli pankreatit oluşumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Akalkülöz hasta grubunda diagnostik ERCP yapılsa bile pankreatit riski 10 kat fazla, çok daha şiddetlidir.

Diğer:Daha önce pankreatit öyküsü olması ve kontrast materyal allerjisi de post ERCP pankreatite neden olabilir (67). Pankreasa potansiyel toksik bazı ilaçların (östregen, azotiopurin, valproik asit, meselazin, morfin derveleri ve prednison vs.) alınmasının da riski arttırabileceği literatüde belirtilmiştir (68). 506 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada anjiyotensin reseptör blokerleri ve sigara içmenin post ERCP pankreatitinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (69). Biliyer stent yerleştirilmesi de bağımsız bir risk faktörü olabilir (70). Ek olarak malign biliyer obstrüksiyon için self ekspandibl metalik stent yerleştirilmesi polietilen stent takılan hastalarla karşılaştırıldığında riskin arttığı öne sürülmüştür (71). Fakat bu konuda daha netlik için büyük prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Post ERCP ile ilgili birçok risk faktörü acil işlemler, periampuller divertikül, Bilroth 2 gastrektomi, kontrast maddenin tipi (iyonik ve non iyonik), sfinkterotomun tel uzunluğu yapılan çalışmalarda post ERCP pankreatitiyle ilişkili bulunmamıştır (72).

2.3.3.1. Yüksek Riskli Hastalar

Birçok çalışma, post-ERCP pankreatitte hasta ve işlemle ilişkili risk faktörlerini değerlendirmiştir. Geniş çalışma serilerinin en önemli sonuçlarından birisi, işlem öncesi hastanın özelliklerinin yapılan endoskopik teknikler ve manevralar kadar önemli olduğudur.

ERCP işlemi uygulanan bayan hastalarda, multivaryasyonlu analizler ile değerlendirildiğinde, ERCP işlemi uygulanan erkek hastalara göre riskin 2,51 kat arttığı bulunmuştur ($p < 0.0002$) (73). Oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesinin, post-ERCP pankreatit gelişiminde riski arttırdığı görülmüştür. ERCP yapılmış 2347 hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada, oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesi olan 272 hastaya yapılan ERCP'nin 52'sinde (%19) pankreatit gelişmiştir. Diğer endikasyonlara bağlı ERCP yapılan 2075 hastanın ise 75 inde (% 3,6) pankreatit gelişmiştir. Ayrıca şiddetli

pankreatit oranı, oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesi olan hastalarda yüksek bulunmuştur (74).

Daha önce geçirilmiş post-ERCP pankreatit hikayesinin varlığı, pankreatit komplikasyonunun tekrarlamasında önemli bir risk artışı oluşturmaktadır. Prospektif iki büyük çalışmada, daha önce post-ERCP pankreatit geçirme hikayesinin post-ERCP pankreatitin gelişiminde bağımsız bir faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca, rekürren akut pankreatit hikayesi olan hastalarda post ERCP pankreatit insidansı % 16- % 23 arasında değişiklik göstermiştir (75).

2.3.3.2. Yüksek Riskli Endoskopik Teknikler

Post-ERCP pankreatit riskini artırdığı bilinen hastayla ilişkili multipl faktörlere ek olarak, multivariasyonlu analizlerin gösterdiği geniş prospektif çalışmalarda kanıtlanmış birçok işlemle ilişkili risk faktörü vardır.

Pankreatit riskinde işleme bağlı faktörlerden en çok üzerinde durulanı kontrastın pankreatik duktusa enjeksiyonudur. Pankreas duktusuna yapılan enjeksiyon sayısı arttıkça bu risk artmaktadır. Geniş çok merkezli prospektif bir çalışmada iki ya da daha fazla pankreatik duktus enjeksiyonu yapılan hastaların % 16,8' inde pankreatit gelişmiştir (76). Bir meta analizde 6 çalışmada araştırılan toplam 4802 hastada pankreatik duktus enjeksiyonu yapılan hastaların % 3,27'sinde, enjeksiyon yapılmayan hastaların %1,6'sında pankreatit gelişmiştir ($p<0.021$). Kanulasyonda zorluk olması (bu durum papillada travma yaratır) işlem komplikasyonları açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Bu risk başarısız her kanülasyon işlemiyle artmaktadır. Tek referans merkezindeki 1223 hastalık prospektif bir çalışmada, 5'den daha az kanülasyon işlemi yapılan hastaların % 9'unda, 20'den daha fazla kanülasyon işlemi yapılan hastaların % 14,9'unda pankreatit gelişmiştir (77).

Ön kesi sfinkterotomi işleminin post-ERCP pankreatit riskini artırdığı çok sayıda prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (78). Ayrıca, şüpheli oddi sfinkter disfonksiyonu olanlarda ön-kesi sfinkterotomi uygulandığında post-ERCP pankreatit oranı % 35,3 diğer endikasyonlar için ön kesi sfinkterotomi uygulandığında % 11,3 olmuştur. Şüpheli oddi sfinkter disfonksiyonu olanlarda ön kesi sfinkterotomi uygulaması % 25 oranında ciddi pankreatit seyrine neden olmuştur. Başka endikasyonlarda ön kesi sfinkterotomi yapıldığında bu hastaların sadece % 2'sinde ciddi seyir görülmüştür. Ön kesi sfinkterotomi işlemiyle ilgili yüksek oranların iki ana faktöre bağlı olduğu

gösterilmiştir. Ön kesi tekniğinin, ödem ve pankreatik tıkanmaya yol açarak pankreatik sfinkter hasarına daha yüksek oranda neden olmuş olabileceği düşünülmektedir. İkinci faktör ise bu manevranın kanülasyon işleminin uzun sürmesinden sonra yapılıyor olmasıdır.

İntakt biliyer sfinktere balon dilatasyon uygulanması özellikle Avrupa ve Asya’da bazı merkezlerde yapılmaktadır. Bu işlem, sfinkterotomi uygulanmadan safra taşı ekstraksiyonunu sağlar. ABD’deki çok merkezli geniş bir çalışmada, intakt biliyer sfinktere uygulanan balon dilatasyon işleminin post-ERCP pankreatit için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, biliyer sfinktere balon dilatasyon uygulanan 31 hastanın 5’inde (% 16,1) balon dilatasyon uygulanmayan 1932 hastanın 126’ında pankreatit geliştiği görülmüştür. Post-ERCP pankreatitte, pankreatik sfinkterotominin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, pankreatik sfinkterotomi uygulanan hastaların % 29,8’inde, uygulanmayan hastaların % 5,3’ünde pankreatit geliştiği görülmüştür (73).

Erken Tanı: A.pankreatit hastaların %75’inde ERCP’yi takiben serum amilaz değerinde yükseklikler olması beklenmekte yalnızca % 5 hastada ise klinik pankreatit olmaktadır. İşlem sonrası amilaz ve lipaz bakılmış hastalarda değerler normale pankreatit için rutin takibi önerilmemektedir. Serum amilaz ve lipaz ın artış hızı ve derecesine bakan 231 hastalık bir çalışmada işlem sonrası 2 saatte bakıldığında hastanın karın ağrısı olsa bile pankreatitin saptanmadığı gözlenmiştir (79). Benzer şekilde 409 hastanın katıldığı bir çalışmada işlem sonrası hastaların üçte ikisinde 4 . saatte serum amilazının 5 kat yüksek olduğu saptanmış olup klinik olarak ağrılarının olmadığı gözlenmiştir (80). Başka bir çalışmada serum amilaz düzeylerinde yükseklikle beraber olan 24. saatte pankreatik tip ağrı varlığı pankreatit varlığı için daha iyi bir değerdir (81).

Serum ve idrar tripsinojen düzeyleri erken pankreatitin markırı olarak önerilmiştir. Serum tripsinojen-2 konsantrasyonu ERCP işlemi sonrası 6. Saatte normalin üst limitinden 3 kat daha yüksek olması iyi bir prediktör olabileceğini göstermektedir. (sensivitesi % 93 ve spesifitesi %91) (82).

Negatif üriner tripsinojen- 2 test stripi; prosüdülden 6 saat sonra pankreatitin yokluğu için daha iyi bir markırdır. (negatif prediktif değeri %98) (83).

Serum C-reaktif protein ve interlökin- 6' nın seri şekilde 12-24 saat sonra ve 36-48 saat sonra bakılmasının oldukça yararlı markırlar olduğu 84 hastanın değerlendirildiği bir pilot çalışmada öne sürülmüştür (84).

2.3.3.3. Post-ERCP Pankreatit Riskini Azaltan Endoskopik Teknikler

- Daha az invaziv methodlar alternatif mevcutsa tanısal ERCP'den kaçınmak
- Endoskopistin ve asistanın deneyimi ve uygun eğitimi
- Endoskopistin bireysel deneyimi ve Endoskopi ünitesinin yeterli vaka sayısı
- Endoskopun ve aksesuarlarının doğru bir şekilde sterilizasyonu
- Eğer pankreatik kanala girilmesi gerekmiyorsa pankreatik kanala enjeksiyon ve kanülasyondan kaçınmak
- Sfinkterotomi esnasında elektrokoterin başarılı kullanımı
- Yüksek riskli hastalar için spesifik olarak ERCP için olan merkezleri tercih etmek

Kanülasyon: Kanülasyon yüzeyinin aletleri, radyoopak tipte ve distal markırlı kateterler, hidrofilik kaplı guidwire' lar, çift lümenli sfinkterotomlar ve diğerleri post ERCP pankreatitin riskini azaltabilir.

Yedi randomize kontrollü çalışmada (RKÇ)'nın değerlendirildiği 2128 hastalı bir metaanalizde guidwire (klavuz tel) ile kanülasyonun standart tekniğe göre post ERCP riski daha az bulunmuştur (3.2 ye karşın 8.7, RR: 0,38) (85). Daha sonraki bir prospektif bir çalışmada ise 1249 hastanın değerlendirildiği post ercp pankreatininin tüm nedenleriyle alınan bu çalışmada ise her iki teknik arasında fark saptanmamıştır. (5.2-4.4) Post ERCP pankreatitiyle ilişkili kanülasyonla ilişkin diğer faktörler; 10 ve daha fazla kanülasyon teşebbüsü, ana pankreatik kanalın opasifikasyonu veya kanülasyonu, şüpheli oddi sfinkter disfonksiyonu kanülasyonu, precut sfinkterotomidir (86).

Elektrokoter: Pankreatit insidansına bakılan iki seri çalışmada kougulasyonla birlikte kullanılan cut akımla; sadece cut akımla karşılaştırılan çalışmada oran cut lehine daha yüksek saptanmıştır. (3,5 karşı 11,9) (87). Bipolar ile monopolar elektrokoter karşılaştırıldığında ise oranlar (0 ile 12) (88). Daha sonra yapılan çalışmalarda her iki akım arasında pankreatit açısından anlamlı fark bulunmadı (89, 90).

Endocut (Erbe,Inc.,Atlanta,GA) post ERCP pankreatitini azaltabileceğini belirterek elektrokoterin başka bir formunu iddia ettiler. Bu akımın yoğunluğu dokunun direncine göre otomatik olarak değişmekteydi. Bu da yapılan çalışmalarda bekleneni veremedi. (91, 92).

Pankreatik stent: Pankreas ve biliyer endoskopide son 15 yıldaki ilerlemelerden biri post-ERCP pankreatitli hastalarda profilaktik transpapiller pankreatik kanala stent veya nazopankreatik katater yerleştirilmesidir. Ortak safra yolunun 5 mm' den daha az olan vakalar, pankreatik endoterapi veya pankreatik sfinkterotomi uygulanan hastalar ve precut sfinkterotomi uygulanan hastalarda daha yararlı olduğu düşünülmektedir. Endoskopun direkt travmasının sebep olduğu oddi sfinkteri spazmı ve/veya ödematöz hemorajik papilla, pankreas sıvısının akımını azaltarak pankreatik ödeme ve pankreatite sebep olmaktadır. Bu teoriden hareketle oddi sfinkter basıncını azaltmaya yönelik tedaviler post ERCP pankreatit riskini azaltmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Pankreatik kanala stent yerleştirilmesi pankreatik kanal obstruksiyonunun azaltarak pankreas hasa riskini azaltmaktadır. Post-ERCP pankreatit açısından yüksek riskli 74 hastalık bir çalışmada profilaktik stent yerleştirilip, yerleştirilmediği durumda ne olduğu gözlemlenmiş. Stent yerleştirilen 38 hastanın 2'sinde (% 5), yerleştirilmeyen 36 hastanın 10'unda (% 28) post-ERCP pankreatit görülmüş. Stent yerleştirilmeyen kontrol grubunda 3 kişide ciddi pankreatit görülmüş (93). Pankreatik stent yerleştirilmesinin potansiyel bir komplikasyonu pankreatik duktusun iatrojenik hasarıdır. Çalışmalar, daha kısa süre bırakılsa dahi, pankreatik duktustaki stentlerin pankreatik duktusta daralmaya ve pankreatik parankimde değişikliklere yol açabildiğini göstermektedir.

Pankreasa kısa süreli plastik stent yerleştirilmesi pankreas sıvı akışını devam ettirir.

ESGE' nin önerisi PEP gelişme riski yüksek olanlarda PEP'i engellemek için profilaktik pankreatik stent (Kısa 5-Fr) tavsiye etmektedir. Stent kendiliğinden düşmezse 5-10 günde çıkarılmalıdır (Evidence level 1+; Recommendation grade A) (94).

Pankreatik stentin sorunları

Pankreas kanalının derin kanülasyonunun gerekli olması, kullanılacak stentin uzunluğu ve tipi ? stentin ne kadar pankreasta kalacağı ? pankreatik stentlerin potansiyel riskleri ? önemli bir sakıncası tüm çabalara rağmen stent yerleştirilemezse PEP riski daha da artar. Uygunuz guidewire veya stent pank kanalda hasar yapar

Stent pankreatik kanal içine migre olabilir Takibe gelmeyen hastalarda stentin uzun süre kalmasının önemli komplikasyonları olabilir. Yine de yüksek riskli hastalarda PEP'i önlemenin en iyi yolu pankreatik stent yerleştirmektir.

Hangi hastalara pankreatik stent

Sfinkterotomi yapıp yapılmamasına bakılmaksızın bütün SOD düşünülen hastalara, endoskopik ampullektomiden sonra, sfinkterin balon dilatasyonundan sonra, zor kanüle olan vakalara, precut sfinkterotomi yapılanlara, geçirilmiş post ERCP pankreatit öykülü hastalara pankreatik stent önerilir (94).

2.3.3.4. Farmakolojik profilaksi

Post ERCP pankreatitinin profilaksisinde birçok ilaç denenmiştir.Yapılan çalışmalar genellikle küçük hacimli olup net bir şekilde fayda bulunamamıştır. Tüm ilaçların sonuçları çok farklı olmasıyla birlikte Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Topluluğu 2010 guidlineda bu ajanların rutin kullanımını önermemektedir.

Tablo 8: Post ERCP pankreatit ve/ veya amilaz yükselmesini önlemek için değerlendirilmiş olan farmasötik ajanlar

Varsayılan etki mekanizması	Ajanlar
Pankreatik sekresyonun inhibisyonu (95-98)	Somatostatin ± Diklofenak Oktreotide Glucagon Kalsitonin
Sfinkter tonusunun azaltılması ve pankreatik sekresyonun stimülasyonu (99)	Sekretin
Sfinkter tonusunun azalması (100-104)	Nifedipin Nitrogliserin Botulinum toxin
Proteaz aktivasyonunun inhibisyonu (105-109)	Aprotinin Gabaexate mesilate C1-esterase inhibitor Heparinler Ulinastatin Nafamostat
Antimikrobiyal ajanlar (110)	Antibiyotik
Steroid antiinflatuvar ajanlar (111)	Glukokortikoidler
Nonsteroid antiinflatuvar ajanlar (112-114)	Diklofenak İndometazin Valdecoxib
Diğer antiinflatuvar ajanlar (115-120)	Allopurinol Epinefrin spray İnterlökin -10 Pentoksifilin Trombosit aktive faktör asetilhidrolaz Semapimod
Antioksidanlar (121-123)	Beta-karoten N-asetilsistein Sodyum selenite
Antimetabolitler (124)	5-fluorouracil

İstisna olarak; ESGE'nin önerisi;

1- Diklofenak 100mg ve İndometazin rektal kullanılması PEP profilaksisinde etkilidir ve ERCP' den hemen önce veya hemen sonra rutin diklofenak veya rektal indometazin kullanılması tavsiye edilir (Kanıt derecesi A).

2- Nitroglycerin PEP insidensini azaltır, transdermal etkili değildir. Hipotansiyon, baş ağrısı yan etkileri var, PEP profilaksisinde rutin nitrogliserin tavsiye edilmez (Kanıt Derecesi A) (125).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda tek merkezli olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ERCP ünitesinde 2008 Nisan – 2012 Nisan ayları arasında endoskopi kayıt sisteminde raporlarına ulaşılabilen ve en az 1 gün yatarak takip edilen hastanın raporları incelenmiştir.

Kliniğimizde ERCP işlemleri ayaktan veya yatarak gerekli endikasyon varlığı halinde ERCP ünitesinde gerçekleştirilmektedir. İşleme ve/veya hastaya ait risk faktörleri bulunan hastalar aynı gün servise interne edilerek tetkik edilmektedir. Bu hastaların epikrizlerinden hastaların demografik verileri; yaş cinsiyet, meslek, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, adres bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların kilo bulguları dosyada mevcut olmadığından analizlere dahil edilmemiştir. Hastaların o zamana kadar tanı konmuş hastalıkları, sürekli kullandığı ilaçlar, geçirdiği operasyonlar, daha önce ERCP uygulanıp uygulanmadığı kaydedilmiştir. Dosyalardan ulaşılabilirdiği kadarı ile aile öyküleri irdelenmiştir.

Daha sonra hastaların epikriz ve ERCP raporları tek tek incelenerek hastaların işlem öncesi öntanıları, görüntüleme yöntemleri (USG, CT, MR ve/veya MRCP gibi bir veya daha fazla noninvaziv teknik) ve biyokimyasal değerleri kaydedilmiştir.

Kaydedilen biokimyasal değerler işlem öncesi ve işlem sonrası 24 saat içerisindeki veriler olarak kaydedilmiştir. İncelenen biokimyasal parametreler arasında; Beyaz küre, Hemoglobin, Hemotokrit, Trombosit, AST, ALT, ALP, GGT, Total Billurubin, CRP, LDH, Glukoz, Amilaz, Lipaz, Üre, Kreatinin gerekli olgularda arter kan gazı analizleri' dir. Çalışmaya alınan hastaların 12 saatlik açlık sonrası çekilen tüm abdomen USG raporları dosyalardan incelenmiştir. Usg raporlarından pankreatit, kolelethiazis, koledokolithiazis, malignite, pankreatik psödokist veya abse varlığı gibi, patolojik durumlar tek tek kaydedilmiştir. BT taramaları Somatom Definition as 128-slice; Siemens Medical Systems, Forchheim Germany) cihazı ile gerçekleştirilmiş ve şu parametreler kullanılmıştır: Kesit kalınlığı 5 mm, atım 2, yeniden yapılandırma aralığı 5 mm, fow hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 320-400mm dir. Görüntüler kontrast madde verildikten 60-70 sn sonra portal fazda elde edilmiştir. İyonik olmayan bir kontrast madde 3-4 mm /sn hızında ve 120-150 mm miktarında bolus tarzında verilmiştir. MR görüntülemeleri Magnetom Symphony 1,5 Tesla (Siemens, Almanya) cihazı ile gerçekleştirmiştir. Kontrast madde verilmeden önce aksiyal ve koronal HASTE T2 ağırlıklı görüntüler (TR, 6 ms; TE, 60 ms; kesit kalınlığı, 8 mm; FOV,

hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 340–400 mm; matriks, 256 x 192) elde edilmiştir. 10 mL kontrast madde verildikten sonra aksiyal FLASH T1 ağırlıklı görüntüler (TR, 11 ms; TE, 4.2 ms; kesit kalınlığı, 8 mm; FOV, 340–400 mm; matriks, 256 x 192) alınmıştır.

ERCP raporlarından işleme ait teknik detaylar, ERCP sonrası son tanı, sfinkterotomi ve balon dilatasyonu yapıp yapılmadığı, pankreatik ya da biliyer stent uygulanıp uygulanmadığı, stent çapı, papilla ön kesi, biopsi alınıp alınmadığı, pankreas kanülasyonu gibi işlemler yanısıra girişime bağlı erken komplikasyonlar kaydedilmiştir.

ERCP' ye bağlı pankreatit saptanan hastalarda pankreatit şiddeti Ranson ve Apachi skorlarıyla değerlendirilmiştir. Ranson skoru giriş bölümünde verilen parametreler kullanılarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde APACHE-2 skoru giriş bölümünde bahsedilen parametreler kullanılarak hesaplanmıştır. Pankreatit tanısı alan ancak bu verileri hesaplayacak yeterli dosya verisi bulunmayanalar çalışmadan dışlanmıştır. Bunun dışında 18 yaşından küçük hastalar, hamileler, mental yetersiz olanlar, kontrast alerjisi olanlar, önceki sfinkterotomiler, Biltot 2 gastrektomili olgular, ampuller kanser, işlemden önce 30 gün içindeki aktif pankreatit, idiyopatik pankreatit, pankreas divisium, kronik obstrüktif pankreatit, Groove pankreatit veya pankreatik neoplazm tanıları olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

ERCP İşlemi:

İşlemler benzer deneyime sahip olan ve her yıl yaklaşık olarak en az 100 ERCP vakası deneyimi olan 3 endoskopist tarafından uygulanmıştır. Tüm hastalardan ayrıntılı aydınlatılmış onam belgesi imzalatılarak onay alınmıştır.

Hastaların hiçbirisi işlemden önce antiplatelet ajan veya antikoagulan almamıştır. Tüm hastalara topikal faringeal anestezi için 10% lidakoin sprey uygulanmıştır. Premedikasyon için midazolam (indüksiyon dozu genç hastalar için 3-4 mg ve yaşlı hastalar için 1-2 mg) ve/ veya meperidin (indüksiyon dozu genç hastalar için 40-50 mg ve yaşlı hastalar için 12,5- 25 mg) kullanılmıştır. Hyosin N butilbromid intestinal motiliteyi azaltmak için gereken hastalarda İV kullanılmıştır. Tüm ilaçların dozu prosedurun süresine ve hastanın durumuna göre kadar hastaya göre titre edildi.

Hastalar standartize teknik olarak sol yan pozisyonunda işlemler uygulandı. Kan basınçları, kalp hızları ve oksijen saturasyonları otomatik pulse oksimetre ile sürekli olarak monitorize edildi. ERCP işlemleri için aksesuar kanal çapları 4.2 mm olan yandan görüşlü standart videoduodenoskoplar (Olympus, Tokyo, Japonya) kullanıldı.

Tüm hastalarda papiller kanülasyon guidewire yardımıyla ve sfinkterotomiyle başarılı ortak safra yolu (OSY) kanülasyonu için tek veya çift lümenli pull tip sfinkterotom (Cook Medical, North Carolina, USA; Micravazive, Boston Scientific, Fransa; Medwork Almanya) kullanıldı. Precut işlem needle-knife üç lümenli sfinkterotom ile (MicroKnife XL, Boston Scientific, Fransa) kullanılarak papiller orifisten veya bunun en az 5 mm üzerinde saat 11 yönünde ve yukarı doğru OSY' na ulaşınca kadar (fistülotomi) kesilmiştir. Yüksek riskli hastalarda işlem sonrası PEP'i önlemek için pankreatik stentleme uygulanmıştır. Karar işlemi yapan kişi tarafından verilmiştir.

Standart bir post ERCP monitorizasyonu protokolü şeklimiz şu şekildedir:

1- İşlemden 4-6 saat sonra pankreatit benzeri ağrı veya hiperamilazemi veya her ikisi kontrolü

2- İşlem sonrası 24 saat sonra hiperamilezemi kontrolü

Eğer hastada işlemden 24 saat sonra ağrı veya amilaz düzeyi normalin 5 kat üzerinde değilse taburculuğu planlanabilir. 24 saat amilaz düzeylerindeki dirençli yükseklikler, enzimatik profil 48.saatte tekrar değerlendirilmelidir. Eğer hastada komplikasyonlar ortaya çıkmışsa bunlar düzelinceye kadar hastanede kalmalıdır.

Post ERCP pankreatiti: Yeni başlayan veya artan işlemden sonra en az 24 saatte olan abdominal ağrı ve serum amilaz düzeylerinde normalin 3 katından daha fazla artış izlenmesi olarak tanımlanmıştır. Pankreatitin şiddeti için Atlanta Uluslararası Sempozyumunda belirlenen sınıflama ve CT taramada Baltazar ve ark.tarafından belirlenen kriterler kullanılmıştır (126).

Şüpheli Biliyer SOD: Revize edilmiş milwaukee sınıflamasına göre tanımlanmıştır.

Akut rekürren pankreatit: Dokümente edilmiş en az 2 akut pankreatit atağı olarak tanımlanmıştır.

Şüpheli biliyer sfinkter oddi disfonksiyonlu (SOD): Önceki mikrokoledokolithiazis veya rekürren pankreatit veya non dilate CBD olan hastalar PEP için yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir.

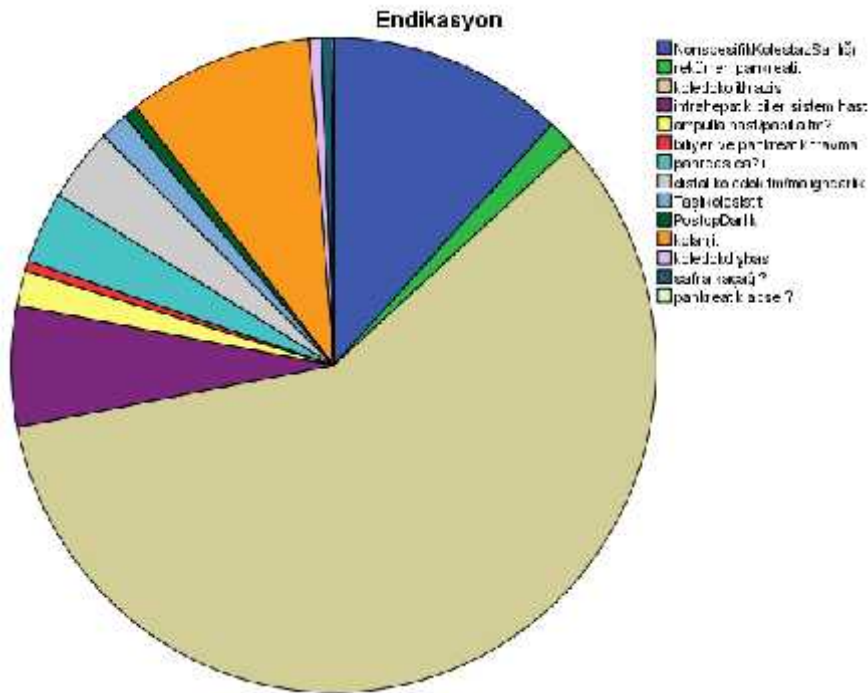
Komplikasyonlar 1991 konsensus kılavuzuna göre sınıflandırılmıştır. Hastalar taburcu edilene kadar izlenmiştir. Hastaların işlem gününden itibaren hastanede

kaldıkları süre ERCP sonrası yatış süresi olarak kaydedilmiştir. Hastaların ayrıca kaç gün yoğun bakımda kaç gün serviste yattıkları değerlendirilmiştir. Takip sonunda hastaların taburcu olup olmadıkları, başka kliniğe sevk edilip edilmedikleri, sevk edilenlerin ise sonucu yine hastane epikriz sistemi kullanılarak araştırılmıştır. Hastaların mortalite oranları hesaplanmıştır (126).

4. BULGULAR

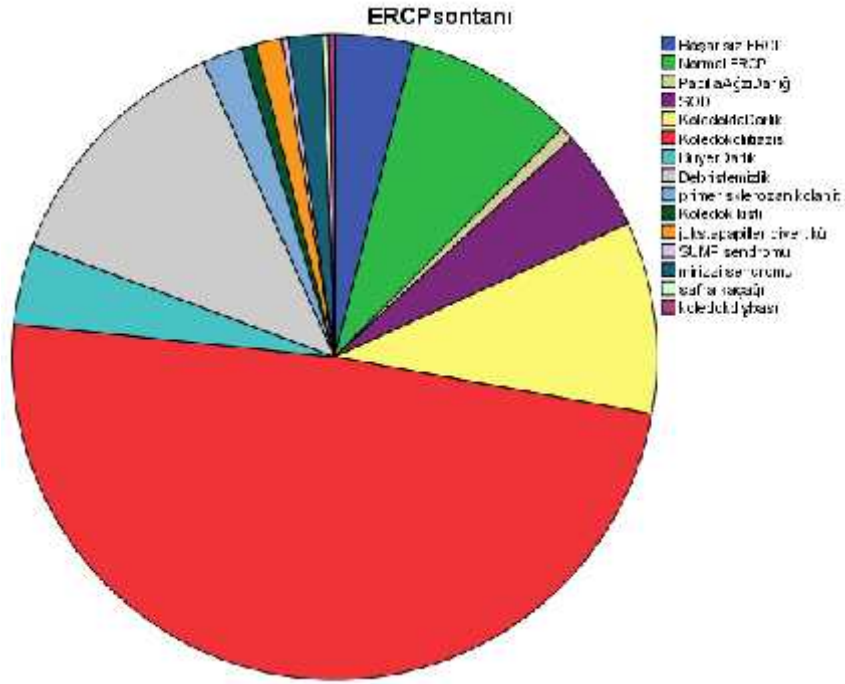
Çalışma için ERCP ve epikriz kayıtlarına ulaşılan 2902 hastanın verileri incelenmiştir. Bunlardan herhangi bir nedenle hepatobiliyer semptomlarla hastaneye elektif olarak yatırılarak tetkik edilerek ERCP istenip ERCP yapılanlar ve /veya ayaktan ERCP endikasyonu konularak ERCP yapılan ve işleminden sonra en az bir gün yatarak takip edilen 1363 vaka dahil edilmiştir. Bu vakalardan 107 vaka işlem öncesi son 30 gün içerisinde pankreatit tanısı alması nedeniyle dışlanmıştır. 4 vaka duodenal tümör, 3 vaka postbulber darlık, 57 vaka papilla tümör, 59 vaka pankreas başı tümör, 51 vaka koledok tümör veya klastkin tümör, 28 vaka periampuller tümör, 12 vakada sadece pankreatik psödokist drenajı yapıldığı için, 2 vaka pankreas divisium, 3 vaka ise diğer pankreatik hastalıklar sebebiyle dışlanmıştır. 17 vaka kronik pankreatit nedeniyle dışlanmıştır. Toplam 375 vaka dışlanmıştır. 988 vaka bir sonraki analizlere dahil edilmiştir.

Dahil edilen 988 hastanın 533 kadın 455 erkektir (62,8+16,3 yaş). Bu hastaların 580'i koledok taşı şüphesiyle 117 si ekstrahepatik kolestaz bulguları nedeniyle 92 sine kolanjit sebebiyle diğerlerine başka nedenlerle ERCP işlemi yapılmıştır. Şekil 2' de ancak ERCP öncesi dışlama kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.



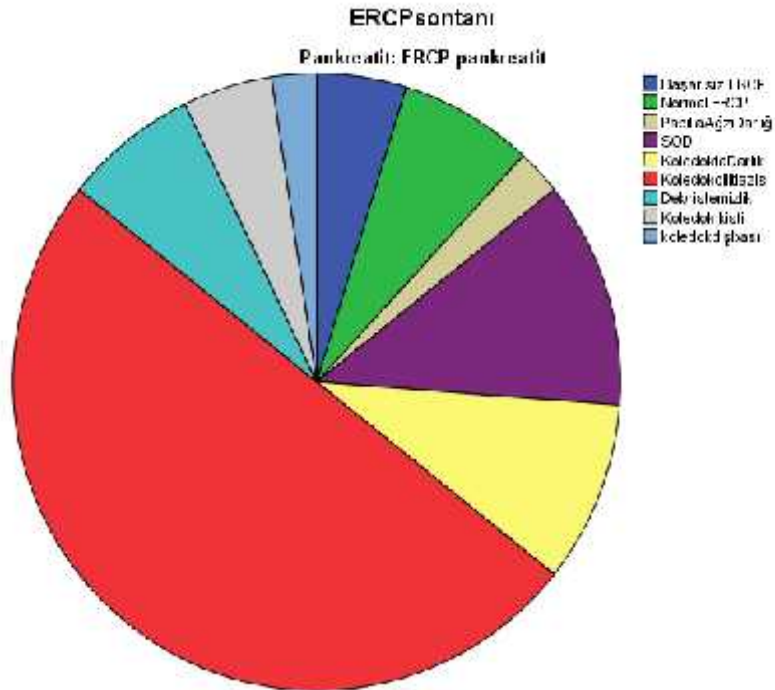
Şekil 2: ERCP öncesi dışlama kriterlerine göre çalışma dışı bırakılan hastaların dağılımı

ERCP sonrası hastalara konulan tanılar ise şekil 3'te izlenmektedir.

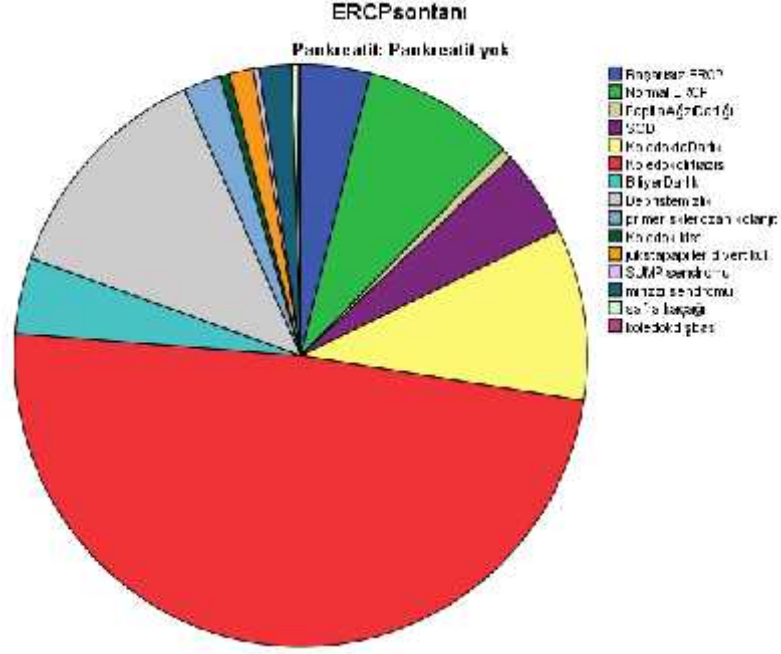


Şekil 3 : ERCP sonrası hastalara konulan tanıların dağılımı

Tüm grupta 42 ERCP pankreatiti gelişmiştir (% 4,3).



Şekil 4: ERCP sonrası pankreatit gelişenlerde ERCP sonrası aldıkları tanıların dağılımı



Şekil 5: ERCP sonrası ise pankreatit gelişmeyen hastalarda konulan son tanıların dağılımı

ERCP pankreatit gelişen hastalarda son tanı olarak SOD daha fazla izlenmektedir. Buna karşın pankreatit olmayan hastalarda koledok kisti biraz daha fazladır. Diğer son tanıların dağılımı benzerlik göstermektedir. Tüm grupta SOD pankreatit gelişimi için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Ancak SOD tanısı daha çok erken yaşta izlendiği için SOD a bağlı pankreatit gelişimi genç yaş grubunda izlenmiştir.

Olgular 65 yaş altı ve üstü olarak 2 ye ayrıldığında 494 olgu (274 K, 220 E) 65 yaş altı ve 494 olgu (259K, 235 E) 65 yaş ve üstü bulunmuştur. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Vakalar 65 yaş altı ve üstü olarak analiz edildiklerinde 65 yaş ve üstünde 21 (%4,3) vakada ERCP işlemine bağlı pankreatit gelişirken 473 vakada pankreatit saptanmamıştır. 65 yaş altında ise aynı şekilde 21 (%4,3) vakada ERCP pankreatit saptanırken 473 vakada pankreatit saptanmamıştır. Sonuç olarak 65 yaş ve üstü ileri yaşta olmak ERCP ye bağlı pankreatit riskini arttırmamaktadır.

Tablo 9: ERCP uygulanan olgular 10’ ar yıllık yaş dekatlarına göre sınıflandırılarak hasta sayısı ve ERCP pankreatiti açısından dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı (n)	ERCP pankreatiti olan hasta (n)
21-30	39	3 (% 7,7)
31-40	71	5 (% 7)
41-50	104	2 (% 1,9)
51-60	184	7 (% 3,8)
61-70	239	10 (% 4,2)
71-80	211	10 (% 4,7)
81-90	122	5 (% 4,1)
91 ve üstü	17	0

Buna göre 20-40 yaş grubu ERCP pankreatiti açısından en riskli grup olarak gözükmemektedir. 50 yaşından sonra risk tekrar artarak %4,7’ ye kadar yükselmektedir.

Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı risk saptanmamıştır.

Konumuz yaşlılarda ERCP pankreatitini irdelemek olduğu için bundan sonraki analizler 65 yaş ve üzerindeki vakalarda yapılmıştır. Bu grupta (n=494) ERCP yapılma endikasyonları 298 vakada koledok taşı, 54 vakada kolestaz 44 vakada kolanjit, 3 vakada tekrarlayan akut pankreatit diğerleride daha nadir sebeplerden oluşmaktadır. Bu grup ileri yaş grubunda olması sebebiyle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus gibi ek hastalıklar ve bunlara bağlı ilaç kullanımı daha fazladır. Bu 494 olgunun 115’ inde daha önce kolesistektomi öyküsü mevcuttur. 35 vakaya ise koledokoduodenostomi uygulanmıştır. Toplam 10 vakada ise Billroth 1 ve 2 operasyonu olmasına rağmen ERCP başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Toplam 494 olgunun 42’de jukstapapiller divertikül saptanmıştır. Bu olguların 6’ sında pankreatit gelişmiştir. 470 vakada kanülasyon başarılı olmuştur. 19 vakada farklı nedenlerle kanülasyon başarısız olmuştur. 5 vakada ise daha önce sfinkterotomi uygulandığı görülüp ancak genişlik yetersiz olduğundan sfinkterotomi yeri genişletilmiştir. 106 vakada balon dilatasyona gerek görülmemiştir. 78 vakada ise çeşitli çaplarda balonlar kullanılarak papilla dilate balon edilmiştir 352 vakaya stent konulma ihtiyacı duyulmamıştır. Diğerlerine koledok stenti uygulanmıştır. 1 vakada pankreatik stent uygulanmıştır. 71 vakada farklı nedenlerle ERCP işlemi sırasında papilladan veya distal koledoktan biyopsi alınmasına ihtiyaç duyulmuştur. Toplam 15 vakada sfinkterotomi sonrası kanama izlenmiştir. İşlem sırasında 1/10000 adrenaline

skleroterapi yapılarak kanama kontrol altına alınmıştır. İşlem komplikasyonu olarak hiç erken veya geç dönem mortalite olmamıştır. Perforasyon 3 hastada görülmüştür. Perforasyon olan hastalarda ERCP pankreatiti gelişmemiş olup genel cerrahi tarafından opere edilmişlerdir. Operasyon sonrası mortalite izlenmemiştir.

İşlem sonrası tanılara bakıldığında 268 vakada koledokolitiazis saptanmıştır. Kolanjit olan vakaların 41' inde debris temizliği yapılmıştır. 55 vakada koledok darlığı, 21 vakada SOD, 16 vakada biliyer darlık tanısı 12 vaka mirizzi sendromu tanısını ERCP sonrası almıştır. 37 vakada ERCP bulguları normal saptanırken 21 vakada ERCP başarısız olmuştur (Şekil 3).

65 yaş ve üstü yaşlı grupta pankreatit geçiren ve geçirmeyen hastalarda ERCP sonrası konulan tanılar tablo 10-11'de verilmiştir.

Tablo 10: 65 yaş ve üstü pankreatit geçiren hastalarda konulan ERCP sonrası tanılar

Tanı	Sayı	%
65 yaş üstü		
Başarısız ERCP	2	9,5
PapillaAğzıDarlığı	1	4,8
SOD	3	14,3
KoledoktaDarlık	1	4,8
Koledokolitiazis	12	57,1
Debristemizlik	1	4,8
koledokdışbası	1	4,8
Total	21	100,0

Tablo 11: 65 yaş ve üstü pankreatit geçirmeyen hastalarda konulan ERCP sonrası tanılar

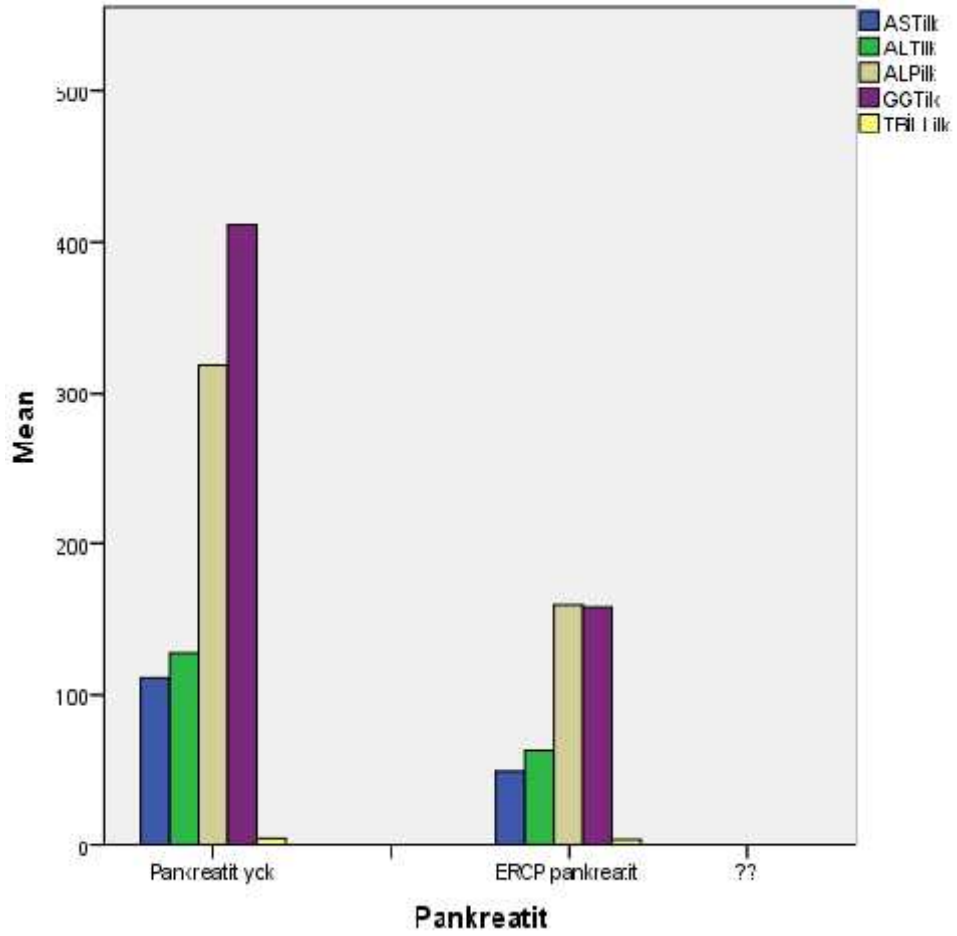
Tanı	Sayı	%
65 yaş üstü		
Post ERCP		
Pankreatiti olmayan hastalarda Ercp tanısı		
Başarısız ERCP	19	4,0
Normal ERCP	37	7,8
PapillaAğzıDarlığı	3	,6
SOD	18	3,8
KoledoktaDarlık	54	11,4
Koledokolitiazis	256	54,1
BiliyerDarlık	16	3,4
Debristemizlik	40	8,5
primer sklerozan kolanjit	6	1,3
jukstapapiller divertikül	9	1,9
SUMP sendromu	2	,4
mirizzi sendromu	12	2,5
koledokdışbası	1	,2
Total	473	100,0

Bu verilere göre ERCP pankreatiti gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre başarısız ERCP oranı biraz daha fazladır. 65 yaş ve üstü hastalarda pankreatit gelişen hastalarda SOD tanısı %14,3, gelişmeyenlerde %3,8 saptanmıştır. Başarısız ERCP ve SOD ileri yaşta da genç yaşta hastalardaki gibi post ERCP pankreatiti için bir risk faktörüdür. Yine analizlerde needel knife ile kanülasyon yapılabilen 65 yaş ve üstü 39 vakanın 6 da (%15) pankreatit geliştiğini göstermiştir. Bu oran direkt kanülasyon oranlarına göre daha yüksek bir riski göstermektedir. Buna karşın balon dilatasyonu, ve koledok stenti uygulaması ile pankreatit riski değişmemektedir. Kliniğimizde ise pankreatik stent çok fazla uygulanmamaktadır.

Daha sonraki analizlerde, kayıt altına alınan parametrelerden 65 yaş ve üstü grupta ERCP pankreatiti geçirmek için risk faktörleri seçilerek bunlara önce univariate daha sonra anlamlı bulunan risk faktörlerine ve multivariate regresyon analizleri yapılmıştır. Bu risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet ek hastalık varlığı ilaç kullanımı daha önce pankreatit geçirme gibi hastaya ait faktörler incelenmiştir. Ayrıca kanülasyon zorluğu, juxtapapiller divertikül varlığı, daha önceki operasyon öyküsü, ERCP sırasında kullanılan yöntemler (kanülasyon tekniği, balon dilatasyonu, stent uygulaması, stent çapı, pankreatit stenti gerekliliği, işlem sonrası biyopsi alınıp alınmadığı ve kanama gelişip gelişmediği) tek tek analizlere tabi tutulmuştur. Bu analizler sonucunda ERCP' ye bağlı pankreatit geçiren hasta sayısının az olması nedeniyle grupların dağılımının homojen olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle analizlere nonparametrik testler kullanılarak devam edilmiştir.

Bu analizler sonucunda cinsiyet, juxta papiller divertikül varlığı ve akut faz reaktanları muhtemel anlamlı parametreler olarak belirlenmiştir. Yapılan multivariate regresyon analizlerinde ileri yaşta pankreatit geçirme riskinin cinsiyetle yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Kadın cinsiyet ERCP pankreatiti geliştirme riskini tek başına 8.1 kat (%95 CI 1,7 - 37,7) arttırmaktadır. Juxtapapiller divertikül varlığı ise pankreatit riskini 1,1 kat fazla (% 95 CI 0,01- 0,06) etkilemektedir.

Biokimyasal analizlere bakıldığında olguların hastaneye başvuru anındaki Hb, HTC, WBC, amilaz lipaz değerleri arasında fark saptanmamıştır. Buna karşın ERCP sonrası pankreatit olmayan vakalarda AST, ALT, ALP, GGT pankreatit olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksektir (Şekil 6) : Bu durum doğru indikasyon ile ve biliyer nedenlerle yapılan ERCP lerde pankreatit riskinin daha düşük olduğunu düşündürmüştür.



Şekil.6: Pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalardaki labaratuvar değerleri

Pankreatit geçiren olgular yaş dekadlarına göre gruplara ayrıldıklarında genç yaşta daha çok SOD bağlı pankreatit gelişirken bu yaş grubundaki pankreatitler daha hafif seyretmektedir. İleri yaş grubunda ise 70-80 yaş grubunda pankreatit geliştiğinde diğer yaşlardaki bireylere göre çok daha şiddetli post ERCP pankreatit gelişmektedir. (Tablo12)

Tablo 12. Hastaların 10'arlı yaş dekatlarına göre ortalama Ranson ve Apachi değerleri

		N	Mean	Std. Deviation
Ranson	21-30	3	,33	,577
	31-40	5	,80	,447
	41-50	2	1,00	,000
	51-60	7	1,57	1,134
	61-70	10	1,80	1,317
	71-80	10	2,30	1,494
	81-90	5	1,60	,548
	Total	42	1,60	1,211
Apachi II	21-30	3	1,33	2,309
	31-40	5	,60	,894
	41-50	2	3,00	1,414
	51-60	7	4,14	2,268
	61-70	10	4,20	1,033
	71-80	10	6,00	1,054
	81-90	5	5,00	1,414
	Total	42	4,02	2,214

Ancak ileri yaş grubunda ERCP pankreatiti olanlarla olmayanların hastanede toplam kalış süreleri eşittir. Buda ERCP sonrası hastaların pankreatit harici nedenlerle de takip edilebildiğini düşündürmektedir. ERCP pankreatit gelişmeyen vakalar 6,7+7,2 gün hastanede kalırken, post ERCP pankreatiti vakaları 6,6+6,5 gün ortalama hastanede yatmışlardır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ileri yaş olarak hala 65 yaş kabul edilmektedir. ERCP yaşlılarda pankreatobiliyer hastalıkların tedavisi ve tanısı için etkili ve güvenli olarak kabul edilir. Buna rağmen bu konudaki raporların sayısı az ve küçük gruplu çalışmalardan oluşmaktadır. Bu konudaki retrospektif ve prospektif çalışmalar genellikle yaşlılardaki ERCP verilerini içermektedir Çok az sayıda çalışma ise genç ve yaşlı hastalardaki ERCP verilerini karşılaştırmaktadır.

Çalışmamızda genç ve yaşlı hastalarda ERCP’ de selektif biliyer kanülasyon başarısı ve komplikasyonlar benzer bulunmuştur. ERCP yaşlı hastalarda biliyer obstrüksiyonun hem tanı hemde tedavisinde etkilidir. Malign biliyer hastalıklar ve safra taşı olan hastalarda yaşla birlikte artan cerrahi riskinden dolayı endoskopik işlemlerin teröpatik başarısı yaşlılarda oldukça popüler hale gelmiştir. İleri yaşlarda popülasyonda yaşam beklentisi oranı artmıştır. Bu demografik değişikliklere paralel olarak yaşlılarda ERCP deneyimini içeren çalışma raporları literatürde artmaktadır.

Bu konudaki literatürde yapılmış olan ilk çalışma MacMahon ve ark. tarafından 65-94 yaş grubunda yapılmıştır. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada ERCP uygulanan 50 hastada işlem başarısı %92 olarak saptanmıştır. Bu vakalarda işleme bağlı erken dönem komplikasyon izlenmemiştir (127).

Deans ve ark. tarafından hastalar 65 yaş ve üzeri 677 hasta ve 65 altı olarak 281 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın bizim çalışmayla benzer yönleri olarak hastalar 35 yaş altı, 35-44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş olarak gruplara ayrılmış olup tüm yaş gruplarında ERCP sonrası pankreatit oluşturmada istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Yalnız yapılan regresyon analizinde ise 35 yaşın altı hastalarda tüm komplikasyonlar açısından riskin 2,6 kat daha fazla olduğu görülmüştür. (OR:2,6 %95 CI 0,65-11,2) 65 yaşın altındaki hastalarda 5 pankreatit ve 1 kanama görülmüş olup; ileri yaştaki hastalarda 2 mortalite, 7 kolanjit, 5 pankreatit, 3 kanama ve 3 perforasyon görülmüştür. İşlem başarısı ise çalışmada belirtilmemiştir (128).

Bizim yaptığımız çalışmada ise, yaş dekatlarını 10’ arlı gruplara ayırdığımızda ise 20-40 yaş grubunda ERCP pankreatiti açısından en riskli grup olduğu görülmüştür. 50 yaşından sonra risk tekrar artarak %4,7’ ye kadar yükselmektedir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ashton ve ark.tarafından yapılan çalışmada ise yaş aralıkları 75-100 olarak alınmış olup bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır Bu çalışmada 101 hasta

değerlendirilmiş ve kanülasyon oranı %99 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki 75 yaş üstünde ki hastalarda işlem sonrası erken dönem komplikasyon olarak 4 kolanjit, 1 pankreatit, ve 1 perforasyon olarak bulunmuştur (129).

Sugiyama ve ark. tarafından sadece 70 yaş hastaların değerlendirildiği retrospektif olan ERCP işlemi uygulanan 403 vakanın alındığı bir çalışmada ise işlem ile ilişkili olarak başarı oranı % 98.5 olarak belirtilmiş olup erken dönem komplikasyonlar 1 mortalite, 9 pankreatit, 7 kanama, 5 kolanjit, 3 kolesistit, 1 basket sıkışması ve bir karaciğer yetmezliği görülmüştür (130).

Mitchell ve ark. tarafından yapılan çalışmada ileri yaş olarak 90 yaş ve üzeri alınmış olup retrospektif olarak bakılmıştır. 21 hasta değerlendirilmeye alınmış kanülasyon başarıları %91,3 olarak saptanmış ve 3 kanama ve 4 mortalite izlenmiş olup pankreatit izlenmemiştir (131).

Yine ileri yaşta yapılan diğer bir çalışmada ise Gonzales ve ark. tarafından retrospektif olarak yapılmış ve burada 126 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Bu çalışmada da 2 kolanjit ve 2 kanama dışında pankreatit izlenmemiştir (132). Benzer şekilde Bizim çalışmada da 90 yaş ve üzeri hasta sayısı 17 olarak bulunmuş ve bunlarda da pankreatit izlenmemiştir.

S.Köklü ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada yaşlı ve genç grupta ERCP'nin güvenliği ve faydası karşılaştırılmıştır. 9 aylık sürede ERCP uygulanan 299 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada yaşı 69 ve daha genç olanlar grup A (n=202), yaşı 70 ve üzeri olan hastalar grup B (n=97) olarak alınmıştır. Her iki grubun biyokimyasal özellikleri ERCP işlemleri, ERCP tanıları ve hastanede yatış süreleri karşılaştırılmıştır. Grup B hastaları grup A'ya göre daha tipik spesifik semptomlar (ağrı, sarılık, ateş) ile başvurmuşlardır. Grup A'da ise atipik semptomlar (halsizlik, kusma, sırt ve karın ağrısı) ağırlıkta bulunmuştur. Labaratuvar bulguları her iki grubun benzer olmakla birlikte diğer yandan ortalama billurubin düzeyleri yaşlı grupta daha fazla bulunmuş. Her iki grupta selektif biliyer kanülasyon teknik olarak % 99 başarılı bulunmuştur. Precut papillotomi grup A hastalara %49,5 ve grup B hastalara ise %56,7 uygulanmıştır. Her iki grupta en sık tanı koledokolithiazis olarak bulunmuş. Benign biliyer stenoz grup A hastalarda, Malign biliyer stenoz ise grup B hastalarda daha sıklıkta bulunmuş. Her iki grupta malign etyolojiler arasında pankreatik karsinoma en sık kanser nedeni olarak bulunmuş. Tüm hastalarda işlem sonrası komplikasyonlar 27 (%9) oranında bulunmuş. 70 yaşın altındaki hastalarda (n=202) komplikasyon 16 (%7,9) (6 kanama, 1'i pankreatit, 2'si kolanjit ve 1'i ileus) saptanmış. 70 yaşın üzerindeki hastalarda (n= 97)

ise bu oran 11 (%11,3) (6'sı kanama, 1'i pankreatit, 1'i perforasyon, 2'si kolanjit ve 1'i ileus) olarak bulunmuştur. Oniki hasta (9'u grup A ve 3'ü grup B) işlem sonrası 5-30 gün içinde ölmüşlerdir. Her iki grubun hastanede yatış süreleri ise (grup A'da 15.53 ± 12.43 ve grup B 'de ise 14.84 ± 11.56) Teröpatik ve tanısal ERCP hem yaşlı hemde genç hastaların sonuçları benzer bulunmuştur. ERCP naif papillalı yaşlı hastalarda güvenli ve etkili olduğu belirtilip yaşlılarda precut papillotomi gibi invaziv işlemlerin güvenli olduğu belirtilmiştir (133).

Ashton ve ark yaptıkları çalışmada ise yaşlı hastalarda atipik prezentasyonlar daha fazla saptanmıştır. Sugiyama ve ark ise 70-89 yaştaki hastalarda koledokolithiazisin prezentasyonunu %20 olarak saptamışlardır. S.Köklü ve ark yaptıkları bu çalışmada precut papillotominin yaşlı hastalarda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda bulmuşlar ve uygun hastalarda endoskopistin tecrübesiyle birlikte pankreatit riski gözönünde bulundurularak uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Amir Houshang Mohammad Alizadeh ve ark. İran nüfusundan aldıkları büyük örneklemli çalışmalarında yaşlılarda ve gençlerde ERCP' nin güvenilirliği ve kullanımı karşılaştırılmıştır. 1 yıllık sürede ERCP yapılan 780 hastanın 558 hasta 70 yaş ve altındaymış ve diğerleri 70 yaşında veya daha büyük olan hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri, ERCP girişimleri, tanı ve komplikasyonları gibi verileri prospektif olarak incelenmiş. Hastalıkla ilgili abdominal ağrı ve/ veya sarılık ve Charcot's triadı hastaların sadece yarısında gözlenmiştir. Nonspesifik prezentasyon olan kabızlık veya splenomegali hastaların %43'ünde görülmüştür. Laboratuvar bulguları her iki grupta da benzer olmakla birlikte ortalama serum alkalen fosfataz, yaşlı grupta daha yüksek bulunmuştur. Selektif biliyer kanülasyon gençlerde yaşlılara göre daha başarılı bulunmuştur (% 89.0' a karşılık % 81. 8) Kanülasyon başarısızlığı ise 70 yaşın üzerinde %18.2 ve 70 yaşın altında ise %10,7 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005)Literatürdeki bu başarı oranları arasındaki uyumsuzluk bu işlemi uygulayan deneyimli operatörlerin farklılıklarının sonucuyla olabilir.Ortak safra kanalı taşı ERCP endikasyonlarında hem genç ve yaşlı gruplarda en sık tanı olarak bulunmuştur. (% 36.6 ve % 45.9)

Amir Houshang Mohammad Alizadeh ve ark.tarafından yapılan çalışmada post-ERCP komplikasyonu 70 yaş üzeri hastalarda % 2.3 ve 70 yaş ve altında ise % 4.8 saptanmıştır. En sık görülen komplikasyon yaşlı hastalardan ziyade gençlerde görülen pankreatittir. (OR: 8.216, p = 0.015; %1.5' a karşı 3.6%). Diğer major

komplikasyonlar arasında post sfinkterotomi kanaması, duodenal perforasyon, kolanjit saptanmıştır.

Genel popülasyonda en sık görülen ERCP ile ilişkili komplikasyon pankreatittir. Bu komplikasyonların insidansı %1-40 arasında değişen komplikasyonlar olarak rapor edilmiştir. Fakat bu oran çoğu prospektif çalışmada %4-8 arasında bildirilmiştir (134).

Post ERCP komplikasyonlarının önlenmesi yönünde son 10 yıldır büyük çabalar sarfedilmiştir. Önemli nokta teknik önlemler, farmakolojik profilaksi ve hasta seçimini içerir.

Bizi çalışmada da univariate analizde cinsiyet, juxta papiller divertikül varlığı ve akut faz rektanları muhtemel anlamlı parametreler olarak belirlenmiştir. Yapılan multivariate regresyon analizlerinde ileri yaşta pankreatit geçirme riskinin cinsiyetle yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Kadın cinsiyet ERCP pankreatiti geliştirme riskini tek başına 8.1 kat (%95 CI 1,7 - 37,7) arttırmaktadır. Juxtapapiller divertikül varlığı ise pankreatit riskini 1,1 kat fazla (% 95 CI 0,01- 0,06) etkilemektedir.

Freeman ve ark. tarafından yapılan multicenter prospektif çalışmada 1963 hasta değerlendirilmiş ve 131 hastanın (%6,7) Post ERCP pankreatiti olduğu izlenmiştir. 32 değişkenin değerlendirildiği univariate analiz sonrası 23 değişkenin anlamlı olduğu izlenmiş ve bunlar multivariate analize alınmıştır. Bunun sonucuna göre önceki ERCP ile ilişkili pankreatit öyküsü (OR:5,4),şüpheli sfinkter oddi disfonksiyonu (OR:2,6), Kadın cinsiyet (OR:2,5), Normal serum billurubin (OR:1,9), Kr.pankreatit varlığı (OR:1,9), Biliyer sfinkter balon dilatasyonu(OR:4,5), zor kanülasyon (OR:3,4), Pankreatik sfinkterotomi (OR:3,1), pankreatik kanala 1 veya daha fazla enjeksiyon (OR:2,7). Diagnostik, manometrik veya teröpatik ERCP yapıp yapılmadığına bakılmaksızın hastayla ilgili karakteristik kombinasyon olarak kadın cinsiyet, normal serum billurubin, tekrarlayan karın ağrıları, ve önceki post ERCP öyküsü olan hastalarda pankreatit riskinin çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Post ERCP pankreatiti riski için işlemler ilişkili faktörler kadar hastayla ilişkili faktörlerinde önemi bu çalışmayla dikkat çekilmiştir (135). Bizim çalışmamızda reküren akut pankreatit nedeni ile ERCP yapılan vaka sayısı az olup bu olgularda ERCP sonrası pankreatit saptanmamıştır.

Sarıtaş ve ark. tarafından yapılan tek merkezli 100 hastanın alındığı prospektif bir çalışmada bir hastada pankreatit, kolanjit ve kanama, 1 hastada kolanjit, 1 hastada pankreatit ve 2 hastadakanama olmak üzere toplam 5 (%5.2) hastada 7 (%7.29) komplikasyon görülmüş olup tüm komplikasyon gelişen hastalar kadınmış ve iki

hastada kalıntı koledok taşı işlem sonrası yapılan tetkiklerde saptanmış. Kadın cinsiyet ve kalıntı koledok taşı risk faktörleri olarak saptanmıştır (136).

Sökmen ve ark. tarafından yapılan çalışmada retrospektif olarak periampuller divertikül sıklığı ve periampuller divertikülün ERCP yapılan hastalarda komplikasyona etkisini araştırdıkları çalışmada 216 hastanın 31' inde (%14,6) periampuller divertikül saptamışlar. Periampuller divertikülü olan hastaların ortalama yaşının (71.4 ± 12.4 yıl), periampuller divertikülü olmayan hastalardan (58.3 ± 17.3 yıl) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p < 0.001$). Periampuller divertikülü olan grupta kadın oranı, periampuller divertikülü olmayan gruptaki kadın oranından yüksek bulmuşlardır. (sırasıyla, %72.4'e karşı %54.9, $p = 0.04$). Kanama ve perforasyon gibi komplikasyon oranları yönünden gruplar arası anlamlı fark saptamamışlar ancak, post-ERCP pankreatitini periampuller divertikül grubunda (%18), periampuller divertiküllü olmayan gruba (%6,8) göre daha yüksek saptamışlardır ($p = 0.02$). Periampuller divertikül, özellikle yaşlılarda ve kadınlarda sık görüldüğünü ve kanama ve perforasyonu artırmadığını ana pankreatit riskini arttırdığını belirtmişlerdir (137). Bizim çalışmamızda JPD post ERCP pankreatit riskini artırıyor bulunmuştur. Divertikül nedeniyle papilla pozisyonunun değişmesi sonucu koledok ve pankreatik kanalda meydana gelen anatomik pozisyonel değişiklikler nedeniyle işlem esnasında pankreatik kanülasyonda artış, pankreatit gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir.

Sonuç olarak post ERCP pankreatit gelişiminde hasta ve ERCP indikasyonu, teknikle ilgili risk faktörleri riskin majör belirleyicileridir. Özellikle SOD, taşsız koledok genişlemesi, biliyer ağrı gibi nedenlerle yapılan ERCP'ler ciddi risk taşımaktadır. Yaşlılarda ERCP güvenli bir yöntem gibi görünmektedir. Yaşlılarda ERCP pankreatit gelişme riski gençlerle benzer bulunmuştur. En yüksek ERCP pankreatiti 30-40 yaşında muhtemelen SOD tanılı hastalarda izlenirken yaşlılarda SOD, başarısız ERCP, needle kesisi, pankreatit riskini artırmaktadır. Yaşlılarda post ERCP pankreatitinde en önemli etken kadın cinsiyet ve JPD varlığı olarak saptanmıştır. Bir diğer önemli sonuç yaşlılarda ERCP pankreatit riskinin artmadığı ancak pankreatit gelişirse pankreatitin daha şiddetli geliştiğidir.

KAYNAKLAR

1. Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Marseille 1984 Dig Dis Sci 1985; 30:573
2. Vege SS, Yadav D, Chari ST. Pancreatitis. In: GI Epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
3. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101:2379.
4. Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br J Surg 2001; 88:975.
5. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? Int J Pancreatol 2000; 28:91.
6. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 1993; 104:853
7. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007; 132:2022.
8. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1988; 63:466.
9. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1991; 100:A296.
10. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:672.
11. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a metaanalysis. Am J Gastroenterol 1994; 89:1863
12. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med 2008; 168:649.
13. Tiscornia OM, Celener D, Perec CJ, et al. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. Mt Sinai J Med 1983; 50:369.

14. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med* 1995; 125:634.
15. Hanck C, Singer MV. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:625.
16. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, et al. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8:63.
17. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169:603.
18. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169:1035.
19. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2134
20. İlter T., Özütemiz Ö., et al. *Klinik Gastroenteroloji ve Atlas* 2011; Cilt:1; 697
21. Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, et al. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 1995; 109:239.
22. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008; 40:78
23. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37:565.
24. Wilson RH, Moorehead RJ. Current management of trauma to the pancreas. *Br J Surg* 1991; 78:1196.
25. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980; 21:105-14
26. Reilly PM, Toung TJ, Miyachi M, et al. Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology* 1997; 113:938.
27. Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, et al. Acute pancreatitis during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:85.
28. Sherman S, Lehman G. Sphincter of oddi dysfunction: Diagnosis and Treatment. *JOP* 2001; 2:382-400.

29. Elta GH. Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1023-6.
30. Patel RS, Johlin FC Jr, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:823.
31. S.A. Backett Acute pancreatitis and gastric dilatation in a patient with anorexia nervosa *Postgraduate Medical Journal* (1985) 61, 39-40
32. Grendell JH. Acute pancreatitis. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds) *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2.edition McGraw-Hill Companies 2003; 489-495
33. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:356.
34. Iovanna JL, Keim V, Nordback I, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Multicentric Study Group on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106:728.
35. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195.
36. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586
37. Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. *Maingots Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton & Lande; 1997. p. 1899-1905
38. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13: 818-829
39. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:435.
40. Leung T.K; Lee C.M; Lin S.Y; Chen H.C; Wang H.J; Shen L.K; Chen Y.Y. Balthazar Computed Tomography Severity Index is Superior to Ranson Criteria and APACHE II Scoring System in Predicting Acute Pancreatitis Outcome. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 14;vol 11(38), p:6049-52
41. Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:227.

42. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2287.
43. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatol* 2002; 2:104
44. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489.
45. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 137:129.
46. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:710.
47. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut* 1988; 29:1402
48. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37:1757
49. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002837.
50. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379.
51. Mortelé KJ, Girshman J, Szejnfeld D, et al. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:110.
52. Baron TH, Morgan DE. Endoscopic transgastric irrigation tube placement via PEG for debridement of organized pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:574
53. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491.

54. Hernandez V, Pascual I, Almela P, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2417.
55. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26:758.
56. Mortelé KJ, Mergo PJ, Taylor HM, et al. Splenic and perisplenic involvement in acute pancreatitis: determination of prevalence and morphologic helical CT features. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25:50.
57. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:159.
58. NIH state of the science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002;19:1-26.
59. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA. et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:1-8.
60. Silviera ML, Seamon MJ, Porshinsky B, Prosciak MP, Doraiswamy VA, Wang CF. Et al. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:73-82
61. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:383–393
62. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J. et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:139-147
63. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:383–393.
64. 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* 2004; 49:503

65. Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36 :259-276.
66. Ratani RS, Mills TN, Ainley CC, Swain CP. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:43
67. Elfant AB, Bourke MJ, Alhalel R, et al. A prospective study of the safety of endoscopic therapy for choledocholithiasis in an outpatient population. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1499.
68. Perney P, Berthier E, Pageaux GP, et al. Are drugs a risk factor of post-ERCP pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 58:696.
69. Li N, Tieng A, Novak S, et al. Effects of medications on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10:238.
70. Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. Biliary stent placement is associated with post- ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:546.
71. Côté GA, Kumar N, Ansstas M, et al. Risk of post-ERCP pancreatitis with placement of self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:748.
72. 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* 2004; 49:503.-
73. Freman ML, Disario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ. et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:425-434.
74. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ. et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335:909–918.
75. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H. et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:652-656.
76. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J. et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:139-147
77. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H. et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:652- 656.

78. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2003;35:830–834
79. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, et al. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1553
80. Testoni PA, Bagnolo F, Caporuscio S, Lella F. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1235
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* 2001; 53:33.
82. Kempainen E, Hedström J, Puolakkainen P, et al. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin 2 alpha 1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997; 41:690.
83. Kempainen E, Hedström J, Puolakkainen P, et al. Urinary trypsinogen-2 test strip in detecting ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 1997; 29:247
84. Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:435.
85. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:1211.
86. Mariani A, Giussani A, Di Leo M, et al. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:339.
87. Elta GH, Barnett JL, Wille RT, et al. Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:149
88. Siegel JH, Veerappan A, Tucker R. Bipolar versus monopolar sphincterotomy: a prospective trial. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1827
89. Macintosh DG, Love J, Abraham NS. Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:551

90. Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:283
91. Perini RF, Sadurski R, Cotton PB, et al. Post-sphincterotomy bleeding after the introduction of microprocessor-controlled electrosurgery: does the new technology make the difference? *Gastrointest Endosc* 2005; 61:53.
92. Norton ID, Petersen BT, Bosco J, et al. A randomized trial of endoscopic biliary sphincterotomy using pure-cut versus combined cut and coagulation waveforms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1029.
93. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. et al. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:291–294.
94. Dumonceau JM Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2012 Aug;44(8):784-800. Epub 2012 Jul 2.
95. Andriulli A, Leandro G, Federici T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:624
96. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012; 44:53
97. Zhang Y, Chen QB, Gao ZY, Xie WF. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:1155.
98. Silvis SE, Vennes JA. The role of glucagon in endoscopic cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1975; 21:162.
99. Jowell PS, Branch MS, Fein SH, et al. Intravenous synthetic secretin reduces the incidence of pancreatitis induced by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2011; 40:533
100. Sand J, Nordback I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion* 1993; 54:105

101. Kaffes AJ, Bourke MJ, Ding S, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:351.
102. Chen B, Fan T, Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:85.
103. Gorelick A, Barnett J, Chey W, et al. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy* 2004; 36:170
104. U.. Schwartz JJ, Lew RJ, Ahmad NA, et al. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:179
105. Andriulli A, Leandro G, Federici T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:624
106. Yoo KS, Huh KR, Kim YJ, et al. Nafamostat mesilate for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized, doubleblind, controlled trial. *Pancreas* 2011; 40:181
107. 108--Chen S, Shi H, Zou X, Luo H. Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the Emperor's New Clothes or Aladdin's Magic Lamp? *Pancreas* 2010; 39:1231
108. Testoni PA, Cicardi M, Bergamaschini L, et al. Infusion of C1-inhibitor plasma concentrate prevents hyperamylasemia induced by endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:301.
109. Li S, Cao G, Chen X, Wu T. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012
110. Rätty S, Sand J, Pulkkinen M, et al. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:339.
111. Bai Y, Gao J, Shi X, et al. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2008; 8:504
112. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57:1262.

113. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8:11.
114. Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK, Garg PK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:170.
115. Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2008;37:247
116. Sherman S, Cheng CL, Costamagna G, et al. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. *Pancreas* 2009; 38:267.
117. van Westerlo DJ, Rauws EA, Hommes D, et al. Pre-ERCP infusion of semapimod, a mitogen-activated protein kinases inhibitor, lowers post-ERCP hyperamylasemia but not pancreatitis incidence. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:246
118. Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:513.
119. Sherman S, Alazmi WM, Lehman GA, et al. Evaluation of recombinant plateletactivating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:462.
120. Hua XL, Bo QJ, Gen GL, et al. Prevention of post-ERCP pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla. *J Gastroenterol Hepatol* 2011.
121. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, et al. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:105.
122. Wollschläger S, Pätzold K, Bulang T, et al. [Effect of preventive selenium administration on development of ERCP-induced acute pancreatitis]. *Med Klin (Munich)* 1999; 94 Suppl 3:81.
123. Lavy A, Karban A, Suissa A, et al. Natural beta-carotene for the prevention of post- ERCP pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29:e45.
124. Fan WT, Wang QW, Li QL. [Preventive effect of 5-fluorouracil on post-ERCP pancreatitis] *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004; 29:201

125. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde
126. [Alberto Mariani Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients](#) *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 75, Issue 2, February 2012, Pages 339–346 [cholangiopancreatography-induced pancreatitis. Sudhindran S Br J Surg 2001](#)
127. [MacMahon M, Walsh TN, Brennan P, Osborne H, Courtney MG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: a single unit audit. Gerontology 1993; 39: 28–32.](#)
128. [Deans GT, Sedman P, Martin DF et al. Are complications of endoscopic sphincterotomy age related ? Gut 1997; 41: 545–8.](#)
129. [Ashton CE, McNabb WR, Wilkinson ML, Lewis RR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients. Age Ageing 1998; 27: 683–8.](#)
130. [Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients 90 years of age and older. Gastrointest Endosc 2000; 52: 187–91.](#)
131. [Mitchell RMS, O'Connor F, Dickey W. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is safe and effective in patients 90 years of age and older. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 72–4.](#)
132. [Rodriguez-Gonzales FJ, Naranjo-Rodriguez AN, Mata-Tapia IM et al. ERCP in patients 90 years of age and older. Gastrointest Endosc 2003; 58: 220–5.](#)
133. S. Köklü, E. Parlak, O. Yüsel, and B. Sahin, “Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: a prospective and comparative study,” *Age and Ageing*, vol. 34, no. 6, pp. 572–577, 2005.
134. [Amir Houshang Mohammad Alizadeh “ Utility and Safety of ERCP in the Elderly: A Comparative Study in Iran Diagnostic and Therapeutic Endoscopy Volume 2012, Article ID 439320, 5 pages](#)
135. [Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post- ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc 2001; 54:425-34.](#)
136. [Sarıtaş ve ark. Terapotik ERCP komplikasyonları için risk faktörleri: Tek merkezli prospektif çalışma Akademik Gastroenteroloji dergisi 2006; 5 \(3\): 163-168](#)
137. [Sökmen ve ark. “Periampuller divertikül ERCP’de pankreatiti artırır, kanamayı arttırmaz” Endoskopi 2011;19\(1\) 04-08](#)