

Sıçanlarda deneysel ercp modelinde; kontrast madde uygulama hızının ve kanal içi basınç artışının etkileri*

The effects of contrast agent administration rate and intraductal pressure increase in an experimental ercp model in rats*

Enes Şahin, Serdar Yormaz

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Enes Şahin orcid.org/ 0000-0001-8687-5884

Serdar Yormaz orcid.org/ 0000-0002-6273-3643

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı ERCP işlemi sonrası akut pankreatit gelişiminde biliopankreatik kanaldaki basınç artışının ve opak madde verilme hızının etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 24 adet rat 4 gruba ayrıldı. Grup 1 de sadece biliopankreatik kanal kanülasyonu yapıldı. Diğer gruplara biliopankreatik kanal içerisine farklı hızlarda opak madde infüzyonu uygulandı ve kanal içinde oluşan basınç ölçüldü.

Bulgular: Deney sonrası sıçanlar takibe alındı. 24 saat sonra akut pankreatit gelişimi ve şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla sıçanlar sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı. Alınan kan örneğinden lökosit sayısı, amilaz, lipaz, üre, kreatinin, glukoz, AST, ALT, ALP, LDH, kalsiyum, CRP, albümin, total protein, MDA, TAS, TOS değerleri çalışıldı. Pankreas dokuları akut pankreatit gelişimi açısından histopatolojik olarak değerlendirildi.

Sonuç: Kanal içi hidrostatik basınç artışın akut pankreatit gelişmesine neden olmaktadır ve biliopankreatik kanal içerisindeki hidrostatik basınç arttıkça, pankreatitin şiddetinin de arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ERCP, akut pankreatit, ERCP sonrası akut pankreatit, kanal içi hidrostatik basınç artışı

Abstract

Objective: In this experimental study, we investigated the possible correlation between the increase in the hydrostatic pressure within the pancreatic duct caused by opaque substance given during ERCP procedure and the development of acute pancreatitis.

Material and Methods: In our study, 24 rats were divided into 4 groups. The first of these groups was designated as the control group and only biliopancreatic duct cannulation was performed. In other groups, the opaque substance was infused into the biliopancreatic duct at various rates and the resulting intra-ductal pressure was measured.

Results: After the experiment, the rats were followed up. 24 hours later, the rats were sacrificed, and blood and tissue samples were taken to evaluate the development and severity of acute pancreatitis. Leukocyte (WBC) count, amylase, lipase, urea, creatinine, glucose, AST, ALT, ALP, LDH, calcium, CRP, albumin, total protein, MDA, TAS and TOS were studied from the blood samples taken. The pancreatic tissues were histopathologically evaluated for the development of acute pancreatitis.

Conclusion: it has been concluded that an increase in the intra-ductal hydrostatic pressure led to acute pancreatitis. As the hydrostatic pressure in the biliopancreatic duct increased, the severity of acute pancreatitis was observed to have increased

Key words: ERCP, acute pancreatitis, post-ERCP acute pancreatitis, intraductal hydrostatic pressure increase

Genel Tıp Derg 2020;30(1):58-65

Alınan: 19.03.2020 / 20.03.2020 / Yayınlanma: 26.03.2020

Yazışma adresi: Serdar Yormaz, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

E-posta: serdaryormaz@gmail.com

Giriş

Günümüzde safra yolları ve pankreas bezi hastalıklarının tanı ve tedavisinde ERCP yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak ERCP işleminin kendisine ait bir takım komplikasyonları mevcuttur(1). ERCP'nin en korkulan komplikasyonlarından birisi akut pankreatit (AP) gelişmesidir. ERCP sonrası gelişen akut pankreatit bütün akut pankreatitlerin yaklaşık %2'sini oluşturur. ERCP sonrası akut pankreatit gelişme riski terapötik işlemlerden sonra daha siktir(%5-20) (1). Akut pankreatit tanısı konulan hastaların büyük kısmı pankreatitin hafif formu ile tespit edilir. Ağır formdaki hastalar ise pankreatik veya peri-pankreatik alanda belirgin nekroz gelişen hastalardır (2). ERCP sonrası akut pankreatit gelişiminin patofizyolojik temelleri sinerjistik etkiye sahip iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Ampullavaterinin travmatik entübasyonu ve sfinkter spazmı, pankreatik drenajda gecikme/yavaşlama (termal hasara ikincil) yol açabilmektedir. Ayrıca kontrast enjeksiyonu esnasında oluşan kanal içi hidrostatik basınç artışının pankreatik kanal ve parankimde hasara yol açabileceği düşünülmektedir (1).

Çalışmamızda; deneysel olarak düzenlenen ERCP modelinde bu iki faktörün, ERCP sonrasında AP gelişmesindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma toplam 24 adet, ağırlıkları 350-450 gr arasında değişen, Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanılarak Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır. Sıçanlar oda şartlarında 21°C 'de, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık sikluslarda muhafaza edildi. Sıçanlar standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Sıçanlar rastgele seçimle 6 hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı.

Opak madde infüzyon hızının ayarlanması ve biliopankreatik kanal içerisinde oluşan hidrostatik basınçın ölçülebilmesi için bir düzenek hazırlandı. Biliopankreatik kanal kanülasyonu için kullanılacak olan 24G branüle; basınç ölçümü için "General Electric (GE) Medical Systems B40" medikal monitör üzerine bağlanan "Sasanmedicaldispo-

sableproducts®pressure set" (hassas basınç seti), opak madde infüzyonu için "Brauninfusomat® spaceP" hassas infüzyon pompası üç yollu musluk kullanılarak bağlandı.

Çalışma süresince yapılan bütün deneyler uygun anestezi işlemi altında gerçekleştirildi. Anestezi olarak Ketamin-hydrochloride 40 mg/kg ve Xylazine 5 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Tüm sıçanlar işlem sonrası uygun ortamlara alındı. Sıçanlara temgesic 0,05 mg/kg cilt altına ağrı kesici olarak uygulandı.

Grup 1 (n=6) Kanülasyon grubu

Bu gruptaki sıçanların karnı açıldıktan sonra duodenum bulunarak biliopankreatik kanal tespit edildi. 24G branül kullanılarak duodenuma, biliopankreatik kanala girilip kanüle edildi (Şekil 1). Hazırlanan deney düzeneği ile biliopankreatik kanal içerisinde iki kez basınç ölçümü yapıldı. İlk ölçülen değer istirahat basıncı olarak, 5 saniye sonra ölçülen değer de 5. saniye basıncı olarak not edildi. Gruplar arasında standardizasyon sağlanması amacıyla kanülasyon süresi 60 saniyeye tamamlandı. Başka bir işlem uygulanmadan branül çıkartılarak batın kapatıldı.

Grup 2 (n=6) 1ml/dk hızında opak madde verilen grup

Bu gruptaki sıçanların karnı açıldıktan sonra duodenum bulunarak biliopankreatik kanal tespit edildi. Biliopankreatik kanal transduodenal olarak 24G branül ile kanüle edildi (Şekil 1). İnfüzyona başlamadan önce istirahat basınçları ölçüldü ve not edildi. İnfüzyon pompası ayarlanarak 1ml/dk hızında noniyonik kontrast madde olarak Iopamiro 300 solüsyon 60 saniye boyunca verildi (toplam 1 ml). İnfüzyon başladıktan sonra 5. Saniye basınç değerleri de ölçülerek not edildi. İnfüzyonun ardından branül çıkartılarak sıçanların batınları kapatıldı.

Grup 3 (n=6) 2ml/dk hızında opak madde verilen grup

Grup 2'dekine benzer şekilde kanülizasyon işlemi gerçekleştirildi. İnfüzyon pompası ayarlanarak 2ml/dk hızında noniyonik kontrast madde olarak Iopamiro 300 solüsyon 30 saniye boyunca verildi (toplam 1 ml). İnfüzyona başlamadan önce istirahat basınçları ölçüldü. İnfüzyon başladıktan sonra 5. Saniye basınç değerleri de ölçülerek not edildi. Gruplar arasında standardizasyon sağlanması amacıyla kanülasyon süresi 60 saniyeye tamamlandı. Ardından branül çıkartılarak sıçanların batınları kapatıldı.

Grup 4 (n=6) 3ml/dk hızında opak madde verilen grup

Grup 2'dekine benzer şekilde kanülizasyon işlemi gerçekleştirildi. İnfüzyon pompası ayarlanarak 3ml/dk hızında noniyonik kontrast madde olarak Iopamiro 300 solüsyon 20 saniye boyunca verildi (toplam 1 ml). İnfüzyona başlamadan önce istirahat basınçları ölçüldü. İnfüzyon başladıktan sonra 5. Saniye basınç değerleri de ölçülerek not edildi. Gruplar arasında standardizasyon sağlanması amacıyla kanülizasyon süresi 60 saniyeye tamamlandı. Ardından branül çıkartılarak sıçanların batınları kapatıldı.



Şekil 1. 24G Branül ile Biliopankreatik Kanal Kanülizasyonu.

Bir gün sonra bütün sıçanlardan anestezi eşliğinde intrakardiyak olarak kan örnekleri uygun tüplere alındı. Alınan kan örneklerinde WBC (hücreler/L), amilaz (U/L), lipaz (U/L), glukoz (mmol/L), AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), LDH (U/L), kalsiyum (mmol/L), CRP (mg/L), albümin (g/L), total protein (g/L), MDA (nmol/ml), TAS (mmol/L), TOS (mmol/L) değerleri çalışıldı. Kan alınma işleminden sonra sıçanlara laparotomi uygulanarak pankreas dokuları çıkartıldı ve %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine koyularak patoloji laboratuvarına gönderildi. Ardından sıçanlar servikaldislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra alınan pankreas dokuları formaldehit solüsyonunda fiksasyona alındı. Ardından parafin bloklar elde edildi. Hematoksilen Eosin boyama işlemi sonrasında mikroskop altında değerlendirme yapıldı. Değerlendirme deney kurgusu ve grupların özellikleri hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından Schmidt pankreas hasarı skorlama sistemine göre yapıldı (3).

Sıçanlarda deneysel ercp modelinde; kontrast madde uygulama hızının ve kanal içi basınç artışının etkileri - Şahin E. ve Yormaz S.

İstatistiksel analiz

Değişkenlere ait tanıttıcı istatistikler elde edildi. Grup karşılaştırmalarından önce değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Anderson-Darling testiyle belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım göstermedikleri tespit edildi. Grupları karşılaştırmak amacıyla Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklı olan grup (ya da gruplar; çoklu karşılaştırmalar) Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Değişkenler arası ilişkiler için Pearson korelasyonu kullanıldı. İstatistiksel analizler esnasında Minitab 17 Statistical Software (2010) paket programı ve R version 3.3.2. yazılımı kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada ERCP esnasında farklı hızlarda verilen opak maddenin kanal içinde oluşturduğu basınç artışının akut etkileri incelenmektedir. Bu amaçla öncelikle grupların kanülizasyon sonrası biliopankreatik kanal istirahat basınçları ve infüzyon başladıktan sonraki 5. saniye basınçları ölçülmüştür. Bu değerler incelendiğinde grupların istirahat basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p = 0,45$).

Grupların 5. Saniyede ölçülen basınçları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 1). Opak madde infüzyon hızının artışına paralel olarak kanal içi basıncının arttığı görülmektedir. Grupların ikili karşılaştırmaları Tablo 2'de verilmiştir. En yüksek kanal içi basınç ölçümleri infüzyon hızının en yüksek olduğu 4. grupta elde edildi.

Tablo 1. Basınç değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (mmHg)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P değeri
İstirahat Basıncı	9,66±1,96	9,50±2,88	7,83±2,99	9,00±1,26	0,45
5. Sn Basıncı	9,50±2,16	15,33±2,80	24,67±4,59	36,50±4,46	0,00

Veriler; ortalama değerler, \pm standart sapmalar olarak ifade edilmiştir ($p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Tablo 2. Beşinci saniye basınçlarının gruplar arasında karşılaştırılması (mmHg).

	Grup 1/2	Grup 1/3	Grup 1/4	Grup 2/3	Grup 2/4	Grup 3/4
5.Sn Basıncı	p: 0,012*	p: 0,004*	p: 0,004*	0,004*	0,004*	0,007*

* (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi)

Biyokimyasal sonuçların değerlendirmesinde amilaz, ALP, LDH, MDA parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 3). Diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Kanal içi ölçülen basınç değeri arttıkça kan amilaz seviyesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmaktadır. Aynı şekilde ALP değeri basınç artışına paralel olarak yükselmektedir. Ancak sadece 4. grup ile kanülasyon grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kan LDH düzeyi 1. grupta diğer tüm gruplara göre daha düşüktür. Diğer gruplar arasında ise LDH düzeyi açısından anlamlı ölçüde fark yoktur. Lipidperoksidasyonunun göstergesi olan MDA grup 4'te 1 ve 2'ye göre yüksek iken grup 3 ve 4 arasında anlamlı fark yoktur. Grupların ikili karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Laboratuvar sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P değeri
Amilaz	2041,00±183,35	2363,83±427,78	3028,33±546,87	3919,50±1563,05	0,0007†
Lipaz	8,50±1,37	11,33±3,01	13,67±5,46	19,50±13,80	0,24
Glukoz	150,33±21,67	155,17±43,48	157,67±25,40	166,50±18,56	0,74
AST	204,00±65,65	204,50±56,38	212,00±72,46	266,83±83,36	0,45
ALT	69,33±6,65	68,50±30,33	107,83±89,42	75,83±16,96	0,43
ALP	258,33±60,90	301,67±68,80	314,83±126,95	468,33±177,14	0,04†
LDH	204,50±48,55	844,67±330,88	803,83±324,27	764,17±234,51	0,004†
Kalsiyum	9,00±0,00	8,70±1,09	9,11±0,81	8,66±0,51	0,06
MDA	28,33±2,73	24,50±9,77	34,00±5,29	34,67±4,03	0,01†
WBC	5,50±1,87	4,00±1,78	6,17±0,98	5,50±0,54	0,056
Albumin	2,33±0,51	2,00±0,00	2,50±0,54	2,16±0,40	0,11
T.Protein	5,66±0,51	5,00±0,63	5,83±0,40	5,50±0,54	0,053
TAS	1,00±0,00	0,83±0,40	0,66±0,51	0,50±0,54	0,13
TOS	26,83±13,30	14,50±2,07	14,00±6,13	11,50±2,58	0,15
CRP	248,83±27,69	282,00±13,55	233,33±40,163	223,83±63,48	0,12

† Veriler; ortalama değerler, ± standart sapmalar olarak ifade edilmiştir (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Tablo 4. Laboratuvar sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	Grup 1/2	Grup 1/3	Grup 1/4	Grup 2/3	Grup 2/4	Grup 3/4
Amilaz	0,064	0,002*	0,002*	0,008*	0,008*	0,5
Lipaz	0,08	0,21	0,14	0,56	0,42	0,68
Glukoz	0,81	0,47	0,48	0,46	0,58	0,93
AST	0,93	0,93	0,13	1	0,24	0,39
ALT	0,24	0,93	0,46	0,24	0,24	1
ALP	0,06	0,09	0,008*	0,39	0,33	1
LDH	0,93	0,93	0,002*	0,69	0,002*	0,002*
Kalsiyum	0,07	0,10	0,51	0,02*	0,26	0,10
MDA	0,81	0,06	0,02*	0,06	0,008*	0,9
WBC	0,48	0,09	0,17	0,04*	0,04*	0,81
Albumin	0,03*	0,57	0,33	0,06	0,39	0,42
T.Protein	0,03*	0,80	0,87	0,02*	0,053	0,57
TAS	0,17	0,10	0,04*	1	0,46	0,37
TOS	0,19	0,11	0,06	0,9	0,56	0,43
CRP	0,04*	0,39	0,69	0,06	0,13	1

* (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi)

Histopatolojik değerlendirme sonrasında; ödem, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon ile asiner nekroz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 5).

Grup 4, ödem, inflamasyon ve perivasküler infiltrasyon, asiner nekrozun en şiddetli izlendiği gruptu. Grupların ikili karşılaştırması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Histopatolojik sonuçların istatistiksel karşılaştırılması.

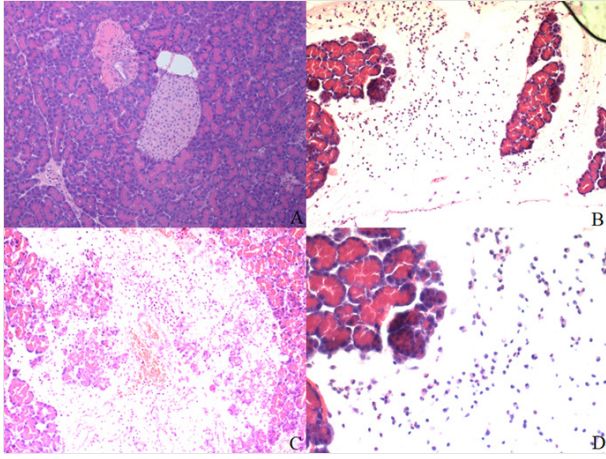
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P değeri
Ödem	0,08±0,20	0,50±0,32	1,16±0,25	2,00±0,45	0,0001†
İnflamasyon ve Perivasküler infiltr.	0,16±0,40	0,58±0,38	1,25±0,27	1,66±0,87	0,0036†
Asiner Nekroz	0,08±0,20	0,16±0,26	0,33±0,41	1,16±0,60	0,0171†
Hemoraji ve Yağ Nekrozu	0,33±0,40	0,6±0,58	0,75±0,27	1,33±0,87	0,0870

† Veriler; ortalama değerler, ± standart sapmalar olarak ifade edilmiştir (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi)

Tablo 6. Histopatolojik sonuçların gruplar arasında karşılaştırılması.

	Grup 1/2	Grup 1/3	Grup 1/4	Grup 2/3	Grup 2/4	Grup 3/4
Ödem	0,03*	0,003*	0,003*	0,008*	0,004*	0,009*
İnflamasyon ve Perivasküler İnfiltr.	0,08	0,006*	0,01*	0,01*	0,05*	0,09
Asiner Nekroz	0,59	0,24	0,01*	0,52	0,02*	0,03*
Hemoraji ve Yağ Nekrozu	0,49	0,08	0,04*	0,49	0,14	0,15

* (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi)



Şekil 2. Histopatolojik Görüntüler (A:Normal Pankreas Dokusu 100x, B: İnterlobüler Alanda Ödem 200x, C:Asiner Nekroz 100x, D: Lökosit İnfiltrasyonu 400x).

Tartışma

Günümüzde ERCP safra yolu hastalıkları ve pankreas bezi hastalıklarında hem tanısal amaçla hem de tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. ERCP sonrasında karşılaşılan en ciddi komplikasyon akut pankreatit gelişmesidir (4). Asemptomatik enzim yüksekliğinden ciddi morbiditeleri olan hatta mortaliteye kadar gidebilen geniş bir klinik seyre sahiptir. Özellikle tedavi amacıyla uygulanan ERCP işlemlerinden sonra bu klinik tablonun %40'lara kadar görülebildiği belirtilmiştir(5-7). ERCP sonrasında gelişen akut pankreatit tablosu için, mekanik, kimyasal, enzimatik, hidrostatik, alerjik, termal, mikrobiyolojik mekanizmalar hakkında teorilerde bulunulmuştur. Ancak günümüzde ERCP sonrası gelişebilen akut

pankreatit tablosunun neye bağlı olduğu kesin bir şekilde ortaya konulamamıştır (8). Yapılan çalışmalarda tekniğe bağlı komplikasyon olarak akut pankreatit gelişebileceği gibi hastaya bağlı bazı faktörlerinde akut pankreatit gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Özellikle kadın cinsiyet, normal bilirubin seviyesi olan hastalar, oddisifonksiyonu olan hastalar, kanal çapı dar olan hastalar, kronik pankreatit öyküsü olmayan hastalar, ERCP sonrasında akut pankreatit gelişimi açısından daha riskli olduğu ortaya koyulmuştur. Tekniğe bağlı olarak; zor kanüle edilen hastalarda, sfinktere balon dilatasyonu yapılan hastalarda ERCP sonrası akut pankreatit gelişiminin daha sık olduğu belirtilmiştir (9).ERCP işleminde oddisifinkterinde meydana gelen ödem ve inflamasyonun, pankreatik kanalın tıkanmasına ve pankreas sıvısının akışının azalması sonucunda akut pankreatit gelişiminde etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla birçok çalışmada oddisifinkterini gevşetecek ilaçların kullanılması ile akut pankreatit gelişiminin engellenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmalarda özellikle botulinum toksini, gliseriltrinitrat gibi ilaçlar üzerinde durulmuştur. Ancak etkinlikleri açısından yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır (10-12).ERCP'de kullanılan opak maddenin kimyasal etkisine bağlı olarak akut pankreatit geliştirebileceği ile alakalı çalışmalar yapılmıştır. Özellikle düşük osmolariteli ve noniyonikopak maddelerin daha az sıklıkla akut pankreatit geliştirebileceği öne sürülmüştür. Ancak güncel olarak yapılan birçok çalışmada iyonik ile noniyonikopak maddeler karşılaştırılmış ve akut pankreatit gelişmesinde opakmaddenin bir öneminin olmadığı anlaşılmıştır (13-15). Biz de çalışmamızda opak madde olarak rutin uygulamada sık kullanılan noniyonik özellikte "Iopamiro 300"® kullandık.

ERCP sonrası akut pankreatit gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülen en önemli teorilerden birisi, kontrast enjeksiyonu esnasında oluşan aşırı hidrostatik basınç ile pankreatik kanal ve parankimde hasar gelişmesi sonucunda akut pankreatit tablosunun gelişebileceğidir. ERCP işleminde stent koyulan hastalarda akut pankreatit oluşmasının daha az görüldüğü saptanmıştır. Bunun sebebi olarak da pankreatik sıvının akışının rahatlatıldığı ve işlem sonrasında kanal içi basıncın azalmasını sağlayarak inflamatuar sürecin başlamasının önüne geçildiği düşünülmüştür. Yine bu çalışmalar da akut pankreatit gelişmesinde kanal içi basınç artışının etkili olduğu teorisine destek vermek-

tedir(16). Post ERCP pankreatitde en önemli sebebin zor kanülasyon olduğunu belirten bir çalışmada; gelişen travmaya bağlı olarak ampullada ödem geliştiği ve safra drenajının zor olması sebebi ile kanal içi basıncın artması suçlanmaktadır. Yeni bir çalışmada da, papillayıkaniüle etme girişimlerinin sayısı arttıkça post ERCP akut pankreatit gelişmesinin arttığını gösterilmiştir (17). Bu durum papilladatravmanın daha büyük olması sonucunda gelişen ödeme bağlı olarak kanal içi hidrostatik basıncın artması sonucunda meydana geldiğini düşündürmektedir. Geniş kapsamlı başka bir çalışmada guidewarekateter kullanılarak kanülasyonun yapıldığı ERCP hastalarında kontrast madde kullanılarak kanülasyon yapılan hastalara nazaran daha az sıklıkla post ERCP pankreatit geliştiği gösterilmiştir (18). Kontrast madde verilmesinin kanal içindeki basıncı daha çok artırabileceği düşünülerek pankreatit gelişiminin daha sık olması açıklanabilmektedir. Başka bir meta analiz çalışmasında, precut yapılarak kanülasyon yapılan hastalarda klasik kanülasyon tekniklerine göre post ERCP pankreatit gelişmesinde azalma olduğu belirtilmiştir (19). Bu durumda kanülasyon amacıyla girişim sayısının azalması ile açıklanabilir.

Biz çalışmamızda biliopankreatik kanalkanülasyonu sonrasında gruplara farklı hızlarda opak madde infüzyonu uygulayarak kanal içerisinde oluşan farklı seviyelerdeki hidrostatik basıncın ERCP sonrasında meydana gelen akut pankreatitin etiolojisinde ne seviyede önemi olduğunu tespit etmeyi amaçladık.

ERCP işlemi esnasında mekanik etki ile oddisfinkterinin spazmı veya papillada ödem gelişmesi pankreas sıvısının akımını azaltarak pankreatit geliştirebilmektedir (20-22). Mekanik etkinin çalışmamızın sonuçlarını etkilememesi amacıyla kontrol grubumuz dahil bütün gruplarda biliopankreatik kanal kanülasyonu gerçekleştirildi ve kanal içi istirahat basınçları ölçüldü. Bu aşamada gruplar arasında kanal içi istirahat basınçlarında istatistiksel olarak yapılan değerlendirmemizde de anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grupların 5. saniyede ölçülen kanal içi basınç değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 1). Verilen opak madde hızı arttıkça, kanal içi basınç değerleri de paralel olarak artmaktadır ve gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 2).

Alınan kan örneklerinde yapılan incelemede amilaz, ALP,

LDH, MDA parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 3). Bu değerler içerisinde klinik pratik uygulamada en çok bakılan amilazın, akut pankreatitin erken safhalarında inflame pankreastan alınarak serumdaki seviyesinin arttığı bilinmektedir. Amilaz değerindeki artış akut pankreatit atağının başlamasından ve klinik semptomların oluşmasından 2 – 12 saat sonra başlar, 12 – 72 saatte zirve yapar (23,24). Biz de deneyden 24 saat sonra kan alarak serum amilaz değerini değerlendirdik. Kanal içi hidrostatik basınç yükseldikçe amilaz değeri de anlamlı seviyede yükselmiştir. Özellikle basıncın daha yüksek olduğu Grup 3 ve 4'te amilaz seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksektir. Opak madde infüzyon hızının 1ml/dk olduğu, kanal içi basıncı medyan değeri $15,33\pm 2,80$ mmHg olan Grup 2 ile kanal içi basıncı medyan değeri $9,50\pm 2,16$ mmHg olan Grup 1 amilaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak Grup 3 ve 4 te amilaz seviyeleri kanal içi hidrostatik basıncın artışına paralel olarak diğer gruplardan daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Klinik uygulamada kolestaz enzimi olarak değerlendirilen ALP değeri de özellikle basıncın en yüksek olduğu 4. grupta kanülasyon grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Serum LDH değeri de akut pankreatitin değerlendirilmesinde kullanılan prognostikkriterlerden birisidir (25). Çalışmamızda LDH değeri, kanal içi hidrostatik basıncın en düşük olduğu kanülasyon grubunda diğer gruplara göre daha düşük tespit edilmiştir. Hücre yıkımına bağlı olarak gelişen lipidperoksidasyonunun göstergesi olan MDA değeri de özellikle basıncın en yüksek olduğu 4. grupta Grup 1 ve 2'ye göre yüksek bulunmuştur.

Akut pankreatitin histopatolojik incelemesinde, klinik tablonun şiddetine göre farklı mikroskopik bulgular izlenir. Hafif pankreatit tablosunda majör bulgu olarak interlober alanda ödem izlenir. Bu sebeple hafif dereceli pankreatit, ödemli pankreatit olarak da adlandırılır. Mikroskopik incelemede asiner nekroz ve/veya peripankreatik yağlı doku nekrozu bulunması ise şiddetli pankreatit bulgusudur (26). Opak madde infüzyonunun çalışmadaki en düşük hızda yapıldığı Grup 2 ile Grup 1 arasında histopatolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı tek fark Grup 2 de interlober ödemin daha belirgin olmasıydı. Grup 3'te ise histopatolojik olarak interlobüler alanda ödem bulgusunun yanında inflamasyonun ve perivasküler infiltrasyon-

ların da meydana geldiği izlenmiştir. Kanal içi basıncın en yüksek seviyede olduğu 4. grupta ise histopatolojik olarak asiner nekroz bulgusunun da meydana geldiği izlenmiştir. Bununla korele olarak basıncın en yüksek olduğu ve asiner nekrozun görüldüğü Grup 4'te hücre yıkımının göstergesi olan MDA değeri de yüksek bulunmuştur.

Sonuç

Opakmadde infüzyonuna bağlı olarak biliopankreatik kanal içinde ölçülen hidrostatik basınç artmaktadır ve bu durumun akut pankreatit gelişmesine neden olduğu izlenmiştir. Düşük hızda (1ml/dk) verilen opak maddenin hiperamilazemi oluşturduğu ancak hafif ödem dışında ciddi bir histopatolojik bulgu meydana getirmediği izlenmiştir. 1 ml/dk üzerinde yapılan infüzyonlardakanal içi basıncının daha yüksek seviyelerde olduğu ve ciddi akut pankreatit tablosunun geliştiği izlenmiştir.

Kaynaklar

1. Yalnız M. Etiyopatogenez, Epidemiyoloji ve Klinik, in Pankreas Hastalıkları, O.A. Necati Örmeci, Editor. 2016, Dünya Tıp Kitabevi. p. 25-32.
2. Glazer G. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management, in Contentious issues in acute pancreatitis, R. Glazer G and JHC, Editors. 1988, Bailliere Tindall: London. p. 1-36.
3. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Annals of surgery* 1992;215: 44.
4. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 909-19.
5. Brust R, Brust R, Thomson AB, Wensel RH, Sherbaniuk RW, Costopoulos L. Pancreatic injury following ERCP: Failure of prophylactic benefit of Trasylol®. *Gastrointestinal endoscopy* 1977;24: 77-9.
6. Osnes M, Skjennald A, Larsen S. A comparison of a new non-ionic (metrizamide) and a dissociable (metrizoate) contrast medium in endoscopic retrograde pancreatography (ERP). *Scandinavian journal of gastroenterology* 1977; 12: 821-5.
7. Sherman S, Lehman GA. ERCP-and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 350-67.
8. Borislow D. The etiology of post-ERCP pancreatitis. in *gastrointestinal endoscopy*. 1989. mosby-year book inc 11830 westline industrial dr, st louis, mo 63146-318.
9. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 54: 425-34.
10. Wehrmann T, Schmitt TH, Arndt A, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Endoscopic injection of botulinum toxin in patients with recurrent acute pancreatitis due to pancreatic sphincter of Oddi dysfunction. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000; 14: 1469-77.
11. Sand J, Nordback I, Arvola P, Pörsti I, Kalloo A, Pasricha P. Effects of botulinum toxin A on the sphincter of Oddi: an in vivo and in vitro study. *Gut* 1998; 42: 507-10.
12. Kaffes AJ, Bourke MJ, Ding S, Alrubaie A, Kwan V, Williams SJ. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 64:351-7.
13. Goebel C, Hardt P, Doppl W, Temme H, Hackstein N, Klör HU. Frequency of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography with iopromid or iotrolan: a randomized trial. *European radiology* 2000; 10: 677-80.
14. Pfau PR, Mosley RG, Said A, et al. Comparison of the effect of non-ionic and ionic contrast agents on pancreatic histology in a canine model. *JOP* 2006; 7:27-33.
15. Ogawa M, Kawaguchi Y, Kawashima Y, et al. Comparison of ionic, monomer, high osmolar contrast media with non-ionic, dimer, iso-osmolar contrast media in ERCP. *Tokai J*

Exp Clin Med 2013; 38: 109-13.

16. Sofuni A, Maguchi H, Itoi T, et al. Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement stent. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 1339-46.
17. Bailey AA, Bourke MJ, Kaffes AJ, Byth K, Lee EY, Williams SJ. Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video). *Gastrointestinal endoscopy* 2010; 71: 266-71.
18. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, Lau JY, Sung JJ. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2009; 70:1211-9.
19. Gong B, Hao L, Bie L, Sun B, Wang M. Does precut technique improve selective bile duct cannulation or increase post-ERCP pancreatitis rate? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical endoscopy* 2010; 24: 2670-80.
20. Saari A, Kivisaari L, Standertskjöld-Nordenstam CG, Brackett K, Schröder T. Experimental pancreatography: a comparison of three contrast media. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1988; 23: 53-8.
21. Polack EP, Fainsinger MH, Bonnanno SV. A death following complications of roentgenologic nonoperative manipulation of common bile duct calculi. *Radiology* 1977; 123: 585-6.
22. Deschamps J, Allemand H, Janin Magnificat R, Camelot G, Gillet M, Carayon P. Acute pancreatitis following gastrointestinal endoscopy without ampullary cannulation. *Endoscopy* 1982; 14: 105-6.
23. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-9.
24. Aziz AMA, Lehman GA. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13:2655.
25. Ranson J, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
26. Longnecker DS. Pathology and pathogenesis of diseases of the pancreas. *The American journal of pathology* 1982; 107: 103.