



Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatitin önlenmesinde majör papillaya doğrudan epinefrin püskürtme yönteminin değerlendirilmesi

Evaluation of direct epinephrine injection into the major papilla in the prevention of post ERCP pancreatitis

Emre GERÇEKER¹, Serkan CERRAH², Ahmed Ramiz BAYKAN²,

Hakan YÜCEYAR¹

İzmir Medicana International Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, İzmir

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Erzurum

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografinin en yaygın komplikasyonudur. Dikkate değer morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu çalışmanın amacı, tek başına lokal epinefrin uygulamasının endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azaltmadaki etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yapılan 979 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi endikasyonları, tekniği, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit riskini artıran durumlar, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit varlığı ve şiddeti, serum amilaz, lökosit ve C-reaktif protein seviyeleri (öncesi ve sonrası) kaydedildi. Veriler sadece lokal epinefrin profilaksisi alan 473 hasta ve almayan 506 hasta olmak üzere iki grup arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** Tüm hastalar arasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit oranı %6.8, yüksek riskli hasta grubunda ise %13.6 olarak saptandı. Lokal epinefrin profilaksisi alan gruba, almayan gruba göre endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit daha az görüldü (%9.1'e karşı %4.4; p = 0.004). Epinefrin grubunda endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası amilaz, lökosit ve C-reaktif protein düzeyleri epinefrin almayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (p = 0.001, p = 0.004, p = 0.001). Epinefrin grubunda daha az sıklıkla şiddetli ve orta derecede şiddetli pankreatit görüldü (p = 0.003). Yüksek riskli hasta grubunda lokal epinefrin irrigasyonunun endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit oranını düşürdüğü gözlemlendi (%18.9'a karşı %7.9; p = 0.002). **Sonuç:** Majör papillaya direkt püskürtme yöntemi ile epinefrin irrigasyonu endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatitin önlenmesinde uygulaması kolay, güvenli ve ümit verici bir yöntemdir. Etkinliğini araştırmak için geniş popülasyonlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, epinefrin, ERCP sonrası pankreatit

Background and Aims: Acute pancreatitis is the most common complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and has remarkable rates of morbidity and mortality. The aim of this study is to investigate the effect of local epinephrine administration alone in reducing the frequency and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. **Materials and Methods:** The data of 979 patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography were evaluated retrospectively. Age, gender, indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure, technique, conditions that increase the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, presence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and its severity, serum amylase, leukocyte and C-reactive protein levels (before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography) were recorded. The data were compared between two groups as 473 patients who received only local epinephrine prophylaxis and 506 patients that did not. **Results:** Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis rate was 6.8% in all patients and 13.6% in patients with high risk. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis was observed less frequently in the group that received local epinephrine prophylaxis when compared to the group that did not (9.1% vs 4.4%; p = 0.004). Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography amylase, leukocyte and C-reactive protein levels were significantly lower in the epinephrine group when compared to the null group (p = 0.001, p = 0.004, p = 0.001). Less severe and moderate pancreatitis was observed in the epinephrine group (p = 0.003). Local epinephrine irrigation was observed to reduce the rate of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with high risk (18.9% vs 7.9%; p = 0.002). **Conclusion:** Epinephrine irrigation with direct spraying method to major papillae is an easy-to-apply, safe and promising method in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Further studies with large populations are needed to investigate its effectiveness.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, epinephrine, post-ERCP pancreatitis

GİRİŞ

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP), pankreatobiliyer hastalıklarda gastroenterologlar tarafından rutin olarak uygulanan tanısal ve tedavi edici bir işlemdir. ERCP sonrası pankreatit, ERCP'nin en yaygın komplikasyonudur, ciddi morbidite ve hatta mortalite nedenidir. Literatürde ERCP sonrası pankreatit oranı %2.1 ile %24.4 arasında bildirilmektedir. ERCP sonrası pankreatit insidansı endoskopistin deneyimine ve uygulanan prosedürün türüne bağlı olarak değişir, ayrıca değişkenlik heterojen hasta popülasyonları ve ERCP sonrası pankreatitin farklı tanımlarından kaynaklanabilir. Pankreatit görülme sıklığı tüm standart ERCP prosedürlerinde %3-7 arasında ve yüksek riskli hastalarda %15-25 arasında değişmektedir (1-3). ERCP sonrası pankreatit patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, birçok çalışma, işlemden sonra papiller ödem gelişiminin altta yatan neden olduğunu göstermiştir (4). ERCP sonrası pankreatit riskini azaltmak için birçok farklı yöntem üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla ERCP sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azaltmak için ERCP öncesi ve sonrasında uygulanan profilaktik farmakolojik yöntemlerle ilgilidir. Bu çalışmalarda; farmakolojik ajanlar kullanılarak sistemik inflamasyonun inhibisyonu, vazokonstriktör ilaçlarla papilla ve pankreatik duktal orifis ödeminin azaltılması, pankreas kanalının stentlenmesi sonrası pankreatik duktal basıncın düşürülmesi ile ERCP sonrası pankreatit gelişiminin önlenmesi araştırmaların ana hedefleri olmuştur (1,5-7). Rektal indometazin gibi steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), tüm farmakolojik müdahaleler arasında en çok çalışılan profilaktik ajandır (8,9). NSAİİ etkisine bağlı olarak fosfolipaz A2 inhibisyonu, papiller inflamasyonu ve ödemi azaltarak ERCP sonrası pankreatit gelişimi için profilaksi sağlar (10). Papiller ödem gelişimini azaltabilecek bir başka yöntem de lidokain, nifedipin ve epinef-

rin gibi vazoaaktif araçların kullanılmasıdır. Bu ajanlar arasında, majör papilla üzerinde lokal epinefrin irrigasyonunun ümit verici bir profilaktik yöntem olduğu görülmüştür. İşlem sonrası majör papillaya sprey yöntemiyle adrenalin irrigasyonu, arteriyel vazokonstriksiyon ve venöz vazodilatasyona neden olur. Artan vasküler geçirgenlik, ERCP işleminin neden olduğu papilla ve pankreas kanal ağzında ödem gelişimini azaltır. Sonuç olarak, pankreatit gelişimine yol açan pankreas kanal basıncındaki artış önlenir (11-15). Literatürdeki çalışmalar, ERCP işleminden sonra majör papillaya lokal epinefrin sprey uygulamasının ERCP sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azalttığını göstermektedir (6,11,14-16). Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki üçüncü basamak bir sevk merkezindeki hastalarda tek başına lokal epinefrin uygulamasının ERCP sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azaltmadaki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Çalışma Planı

Gastroenteroloji Bölümü'nde 2014-2015 yılları arasında ERCP uygulanan 18 yaş üstü 1582 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. İşlem öncesinde akut veya kronik pankreatit tanısı alan, sfinkterotomi yapılmayan, sadece stent replasmanı yapılan, pankreatik stent takılan ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere göre toplam 979 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet ve ERCP endikasyonları kaydedildi. Ayrıca mekanik litotripsi ile taş ekstraksiyonu, iğne sfinkterotom kullanımı, pre-cut sfinkterotomi, pankreas kanalına rehberlik ile pankreatik septotomi, yanlış pankreas kanal kanülasyonu, koledok çapı genişliği ve duodenal divertikül varlığı gibi ERCP sonrası pankreatit gelişme riskini artıran durumlar kaydedildi. Tüm hastalarda ERCP öncesi ve sonrası (işlemden sonraki gün, 24. saat) amilaz, lökosit ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Ay-

yrıca ERCP sonrası pankreatit varlığı kaydedildi. Olgular majör papillalarda püskürtme yöntemiyle sadece lokal epinefrin irrigasyonu uygulanan 473 hasta ve ERCP sonrası pankreatitten korunmak için herhangi bir profilaktik yöntem almayan 506 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında veriler açısından karşılaştırılma yapılarak analiz edildi.

ERCP İşlemi

ERCP işlemleri, ERCP işleminde en az 2 yıl süreli tecrübesi olan 3 ayrı gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm ERCP işlemlerinde ED-530 / XT8 Fujinon duodenoskop kullanıldı. Sfinkterotomi için 3 kanallı Boston Scientific sfinkterotom kullanıldı. Kontrast madde sfinkterotom yoluyla ana safra kanalından enjekte edildi. İşlem öncesi premedikasyon için midazolam, propofol ve fentanil kombinasyonu sedatif ve analjezik tedavi olarak kullanıldı. Oddi sfinkteri ve duodenal gevşetmede hyosin-N-bütülbromür kullanıldı. Tüm olgularda ERCP işleminden önce ve sonra 1000 ml intravenöz sıvı replasmanı yapıldı. İşlemden sonraki gün 1000 ml intravenöz sıvı replasmanına devam edildi. İşlem öncesi ve sonrasında ikinci kuşak sefalosporinlerle antibiyotik profilaksisi uygulandı. Hastalar epinefrin kullanımı açısından rastgele seçildi. Epinefrin grubunda işlemde hemen sonra 10 ml epinefrin (salin içinde 1: 10000'e seyreltilmiş) sfinkterotomdan majör papillaya püskürtüldü. İşlem gününde oral gıda alımı kesildi. İşlem sonrası 24. saatte klinik değerlendirmelerde önemli ve ciddi bir durum yoksa ikinci gün sıvı diyet başlandı. Üçüncü gün normal diyet başlandı.

ERCP Sonrası Pankreatit Teşhisi

Pankreatit; karın ağrısı, abdominal distansiyon, sırt ağrısı, bulantı ve kusmayı içeren semptomlardan en az birinin varlığı ve serum amilazlarında normalin üst sınırının 3 katından fazla artışı olarak tanımlandı (Biyokimyasal kitimize göre

serum amilaz için normalin üst sınırı 100 IU / L idi). Pankreatit tanısı konulan olgularda Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre hastalık şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak belirlendi (1).

İstatistiksel Analiz

Parametreler 'SPSS 22 for Windows' istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi (χ^2) ile karşılaştırıldı. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama \pm standart sapma (SD) ile ifade edildi. Kantitatif değişkenler 'Student t-testi' ve 'Anova' ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenler lojistik regresyon analizi ile karşılaştırıldı ve değerlendirildi. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlılık olarak belirlendi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 61.27 ± 17.72 saptandı. Hastaların %63.7'si kadın cinsiyete sahipti. ERCP sonrası pankreatit insidansı %6.8 ($n = 67$) idi. Pankreatit olguların %56.7'sinde hafif, %25.4'ünde orta ve %17.9'unda şiddetli olarak izlendi. Çalışma grubunda pankreatite bağlı ölüm gözlenmedi. Tablo 1, tüm grubun genel özelliklerini ve demografik verilerini özetlemektedir. Epinefrin profilaksisi alan grup ve almayan grup karşılaştırıldığında her iki grubun yaş, cinsiyet, tanı, ERCP işlemleri (sfinkterotomi, balon ile taş ekstraksiyonu, balon dilatasyonu, safra stent yerleştirilmesi) ve ERCP sonrası pankreatit gelişimi için risk faktörleri (pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreas kanülasyonu, ana safra kanalı çapının < 10 mm olması ve jukstapapiller divertikül varlığı) açısından benzer olduğu görüldü.

Epinefrin profilaksisi alan grupta, almayan gruba göre ERCP işlemine bağlı pankreatit daha az görüldü [$n = 21$ ve %4.4'e karşı $n = 46$ ve %9.1; $p = 0.004$ ve Odds Ratio = 0.465 (0.273-0.971; %95 CI)].

Tablo 1 Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri, ERCP endikasyonları ve işlem profilleri

	Tüm Hastalar (n = 979)	Grup A (n = 506)	Grup B (n = 473)	P değeri
Yaş	61.27 ± 17.72	61.06 ± 17.85	61.51 ± 17.71	0.692
Cinsiyet (Kadın)	%63.7	%62.1	%65.4	0.257
Tanı ve endikasyon				
Koledok taşı	%72	%71.2	%72.9	
Kolanjit	%10	%10.3	%9.7	
Malignite	%12.4	%12.5	%12.4	0.939
Benign darlık	%3	%3.4	%2.5	
Kist hidatik	%2.6	%2.8	%2.5	
ERCP işlemi				
Sfinkterotomi	%100	%100	%100	
Balon ile taş ekstraksiyonu	%78.1	%77.5	%78.9	
Taş ekstraksiyonu + biliyer stentleme	%5.3	%5.3	%5.1	0.987
Biliyer stentleme	%12.3	%12.5	%12.1	
Balon dilatasyon	%2.9	%3.3	%2.5	
Başarısız ERCP	%1.4	%1.4	%1.4	
Yüksek riskli ERCP işlemleri				
Pre-cut sfinkterotomi ya da septotomi	%11.3	%11.2	%11.4	0.940
İğne uçlu sfinkterotom kullanımı	%6.6	%6.9	%6.6	0.821
Pankreatik kanal kanülasyonu	%11.1	%11.5	%10.8	0.735
Mekanik litotripsi	%8.5	%8.5	%8.4	0.981
Jukstapapiller divertikül	%11.0	%10.8	%11.1	0.867
Koledok çapı < 10 mm	%26.7	%25.8	%27.4	0.573

Grup A: Epinefrin profilaksisi almayan hasta grubu; Grup B: Epinefrin profilaksisi alan hasta grubu. ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

Tablo 2 Epinefrin alan ve almayan grupların pankreatit oranı ve şiddeti karşılaştırması

	Tüm Hastalar	Grup A	Grup B	P-değeri
ERCP sonrası pankreatit	%6.8 (n=67)	%9.1 (n=46)	%4.4 (n=21)	0.004
Pankreatit şiddeti				
Hafif	%56.7 (n=38)	%43.5 (n=20)	%86.4 (n=18)	
Orta	%25.4 (n=17)	%32.6 (n=15)	%9.1 (n=2)	0.003
Şiddetli	%17.9 (n=12)	%23.9 (n=11)	%4.5 (n=1)	
Nekrozitan pankreatit	%4.5 (n=3)	%6.4 (n=3)	%0 (n=0)	
Pre-ERCP amilaz (IU/L)	57.38 ± 19.15	57.67 ± 17.29	57.06 ± 20.97	0.620
Post-ERCP amilaz (IU/L)	156.18 ± 264.77	183.97 ± 312.17	126.44 ± 198.20	0.001
Pre-ERCP CRP (mg/L)	3.64 ± 2.54	3.71 ± 2.58	3.50 ± 2.51	0.767
Post-ERCP CRP (mg/L)	75.86 ± 39.05	86.05 ± 37.13	53.56 ± 34.22	0.001
Pre-ERCP lökosit (x10⁹/L)	7.813 ± 0.929	7.808 ± 0.964	7.824 ± 0.8706	0.951
Post-ERCP lökosit (x10⁹/L)	13.622 ± 3.977	14.565 ± 3.789	11.574 ± 3.670	0.004

Grup A; Epinefrin profilaksisi almayan hasta grubu, Grup B: Epinefrin profilaksisi alan hasta grubu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi. CRP: C-reaktif protein. Amilaz düzeyleri tüm hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Lökosit ve CRP düzeyleri sadece pankreatit geçiren hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

ERCP işlemi öncesi amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu. ERCP sonrası pankreatit geçiren hastalar karşılaştırıldığında ERCP sonrası amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri epinefrin proflaksisi alan grupta, epinefrin proflaksi alamayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Epinefrin proflaksisi almayan grupta daha yüksek oranlarda şiddetli ve orta şiddetli pankreatit görüldü. Epinefrin proflaksisi almayan grupta 11 olguda şiddetli pankreatit izlendi. Bu olguların 3'ünde nekrozitan pankreatit gelişimi gözlemlendi. Epinefrin proflaksisi alan grupta ise 1 olguda şiddetli pankreatit gelişimi izlendi. Nekrozitan pankreatit gözlenmedi (Tablo 2).

Yaş, cinsiyet, ERCP öncesi tanı gibi ilk değişkenlerin ve ERCP'de yapılan sfinkterotomi, balonla taş ekstraksiyonu, biliyer stent yerleştirilmesi, balon dilatasyonu gibi prosedürel girişimlerin ERCP sonrası pankreatit gelişimi riskini arttırmadığı görüldü (Tablo 3). Ancak pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreas kanülasyonu, ana safra kanalı çapı < 10 mm olması ve jukstapapiller divertikül varlığının ERCP sonrası pankreatit riskini arttırdığı saptandı (Tablo 3 ve Tablo 4). Bu bulgulardan birinin varlığı yüksek riskli işlem olarak tanımlandı. Yüksek risk grubunda (n = 389 ve %39.7), genel pankreatit oranı %13.6 (n = 53) idi. Yüksek riskli grup içinde, epinefrin proflaksisi alan grupta, alamayan gruba

Tablo 3 ERCP sonrası pankreatit gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

	Post ERCP Pankreatit (n = 67)	Non-Pankreatit (n = 912)	P değeri
Yaş	59.64 ± 16.24	61.39 ± 17.89	0.437
Cinsiyet (Kadın)	%62.7	%63.8	0.853
Tanı ve endikasyon			
Koledok taşı	%68.7	%71.8	
Kolanjit	%10.4	%10.2	
Malignite	%8.9	%12.5	0.201
Benign darlık	%6	%3.1	
Kist Hidatik	%6	%2.4	
ERCP işlemi			
Sfinkterotomi	%100	%100	
Balon ile taş ekstraksiyonu	%77.9	%78.2	
Taş ekstraksiyonu + Biliyer stentleme	%5.5	%5.2	0.294
Biliyer stentleme	%12.1	%12.4	
Balon dilatasyon	%3.2	%2.8	
Başarısız ERCP	%1.3	%1.4	
Yüksek riskli ERCP işlemleri			
Pre-cut sfinkterotomi ya da septotomi	%23.9	%10.4	0.003
İğne uçlu sfinkterotom kullanımı	%16.4	%0.6	0.004
Pankreatik kanal kanülasyonu	%22.4	%10.3	0.006
Mekanik litotripsi	%16.4	%7.9	0.016
Jukstapapiller divertikül	%20.9	%10.3	0.015
Koledok çapı < 10 mm	%38.8	%25.8	0.020

Grup A: Epinefrin proflaksisi almayan hasta grubu, Grup B: Epinefrin proflaksisi alan hasta grubu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

Tablo 4 ERCP sonrası pankreatit gelişimi için risk faktörleri

	Odds-Ratio	%95 Güven Aralığı		P-Değeri
		Alt Değer	Üst Değer	
Pre-cut sfinkterotomi ya da septotomi	2.698	1.480	4.918	0.003
İğne uçlu sfinkterotom kullanımı	3.061	1.518	6.173	0.004
Pankreatik kanal kanülasyonu	2.310	1.360	4.633	0.006
Mekanik litotripsi	2.292	1.150	4.568	0.016
Jukstapapiller divertikül	2.299	1.229	4.301	0.015
Koledok çapı < 10 mm	1.827	1.093	3.52	0.020
Epinefrin irrigasyonu	0.465	0.273	0.791	0.004

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

göre pankreatit daha az görüldü [n = 15 ve %7.9'a karşı n = 38 ve %18.9; p = 0.002 ve Odds Ratio = 0.388 (0.208-0.721; %95 CI)]. İşlem öncesi amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. ERCP sonrası amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri epinefrin profilaksisi alan grupta, almayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Epinefrin profilaksisi almayan grupta

şiddetli ve orta derecede şiddetli pankreatit oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 5).

Çalışmamızda epinefrine bağlı herhangi bir yan etki veya epinefrin uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. ERCP sonrası kolanjit ve ERCP'ye bağlı kanama sıklığı her iki grupta da benzerdi (%2.1'e karşı %2.0 ve %2.3'e karşı %2.2, p = 0.879 ve p = 0.873).

Tablo 5 Yüksek riskli hastalarda epinefrin alan ve almayan grupların pankreatit oranı ve şiddeti karşılaştırması

	Tüm Hastalar (n = 389)	Grup A (n = 201)	Grup B (n = 188)	P-değeri
ERCP sonrası pankreatit	%13.6 (n = 53)	%18.9 (n = 38)	%7.9 (n = 15)	0.002
Pankreatit şiddeti				
Hafif	%52.8 (n = 28)	%42.1 (n = 16)	%80 (n = 12)	
Orta	%28.3 (n = 15)	%34.2 (n = 13)	%13.3 (n = 2)	0.021
Şiddetli	%18.9 (n = 10)	%23.7 (n = 9)	%6.7 (n = 1)	
Nekrozitan pankreatit	%5.7 (n = 3)	%7.9 (n = 3)	%0 (n = 0)	
Pre-ERCP amilaz (IU/L)	56.77 ± 19.34	57.64 ± 17.25	55.84 ± 21.32	0.253
Post-ERCP amilaz (IU/L)	177.43 ± 308.98	215.73 ± 359.40	136.81 ± 238.36	0.002
Pre-ERCP CRP (mg/L)	3.74 ± 2.57	3.73 ± 2.63	3.76 ± 2.49	0.969
Post-ERCP CRP (mg/L)	83.31 ± 38.99	91.91 ± 36.69	61.53 ± 37.17	0.009
Pre-ERCP lökosit (x10⁹/L)	7.800 ± 0.904	7.887 ± 0.965	7.833 ± 0.757	0.868
Post-ERCP lökosit (x10⁹/L)	14.418 ± 3.911	15.163 ± 3.730	12.530 ± 3.836	0.026

Grup A: Epinefrin profilaksisi almayan hasta grubu, Grup B: Epinefrin profilaksisi alan hasta grubu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi. CRP: C-reaktif protein. Amilaz düzeyleri tüm hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Lökosit ve CRP düzeyleri sadece pankreatit geçiren hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

TARTIŞMA

Akut pankreatit, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografinin ciddi morbiditeye ve hatta mortaliteye neden olabilen en yaygın komplikasyondur (1). Literatürde standart ERCP prosedürleri arasında ERCP sonrası pankreatit insidansının %3 ile %7 arasında değiştiği bildirilmiştir (1,2). Çalışmamızda tüm olgular arasında ERCP sonrası pankreatit gelişme oranı %6.8 olarak gözlemlendi. Daha önce açıklandığı gibi, ERCP sonrası pankreatit hafif, orta şiddette veya şiddetli olabilir. Son çalışmalardan elde edilen verilere göre ERCP sonrası pankreatit vakalarının %45'inde hafif, %44'ünde orta şiddette ve %11'inde şiddetli seyretmektedir. Literatürdeki vakaların %3'ünde ERCP sonrası pankreatitin ölüme neden olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızda ERCP sonrası pankreatit olgularının %56.7'sinde hafif, %25.4'ünde orta ve %17.9'unda şiddetli seyretti. Çalışmamızda pankreatite bağlı ölüm ise gözlenmedi.

2010'dan beri; dört bilimsel topluluk, Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE), Amerikan Gastroenteroloji Derneği (ASGE), Japon Gastroenteroloji Derneği, Çin Dernekleri Konsorsiyumu, ERCP sonrası pankreatit profilaksisine ilişkin kılavuzlar yayınlamıştır. Tüm kılavuzlar, ERCP sonrası pankreatit için farmakolojik profilaksinin temel taşı olarak rektal NSAİİ'lerin kullanılmasını önermektedir. Kılavuzlarda topikal epinefrin kullanımının rektal NSAİİ'lara ek katkı sağlamadığı belirtilmekle birlikte, literatürde tek başına epinefrin kullanımının ERCP işlemi sonrası pankreatit gelişimini azaltabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (1,7,14,17,18). Çalışmamızda majör papillaya püskürtme yöntemi ile epinefrin irrigasyonu uygulanan grupta ERCP sonrası pankreatit, epinefrin uygulanmayan gruba göre daha az görülmüştür (%4.4'e karşı %9.1). Epinefrin ile ERCP sonrası pankreatitin önlenmesindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, epinefrinin papillada irrigasyonunun vasküler

geçirgenliği arttırarak papilla ağzındaki ödemi azalttığı düşünülmektedir (14). Epinefrin irrigasyonu ayrıca Oddi sfinkterini ve duodenumun kas tabakasını gevşetir. Bu sayede pankreas kanalındaki yüksek basınç önlenmiş olur. Sonuç olarak, pankreas sıvısının drenajı artar ve pankreas enzimlerinin aktivasyonu engellenir (19). Bu durumu destekleyecek şekilde çalışmamızda epinefrin grubunda ERCP sonrası serum amilaz düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda epinefrin grubunda orta şiddette ve şiddetli pankreatit sayısı epinefrin kullanılmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre epinefrin grubundaki pankreatit geçiren hastalardaki düşük CRP ve lökosit seviyeleri de bu durumu desteklemektedir. Benzer şekilde, literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Nakaji K ve arkadaşları, çalışmalarında majör papillaya epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası serum amilaz seviyelerini düşürdüğünü ve ERCP sonrası pankreatit gelişimini engellediğini göstermişlerdir (19). Hatami B ve arkadaşları, tek başına epinefrin irrigasyonunun ve epinefrin ile kombinasyon halinde rektal indometasin kullanımının ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (16). Bunun tersine, papillanın epinefrin ile irrigasyonunun, özellikle indometazin gibi rektal NSAİİ'ler ile kombinasyon halinde kullanıldığında, ERCP sonrası pankreatit gelişimini engellemediği bazı çalışmalar ve meta-analizlerde son zamanlarda bildirilmiştir (20-22). Ancak Kubiliun NM ve arkadaşlarının bir meta-analizinde epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde etkili, güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (23). Benzer şekilde, Akshintala ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde, epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde umut vaat eden etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (6). Son 2 meta-analizde topikal epinefrin ve

rektal indometasinin birlikte kullanımının ERCP sonrası pankreatitin önlenmesinde ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalarda yapılan alt grup analizlerinde topikal epinefrin rektal indometasin yokluğunda ERCP sonrası pankreatit riskini azalttığı görülmüştür. Ek olarak, bu çalışmalar, rektal indometasin bulunmadığında veya kullanımı için bir kontrendikasyon olduğunda, topikal epinefrin spreyin ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde kullanılabilceğini ileri sürmüştür (24,25).

ERCP işlemi sonrası pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreatik kanülasyon, ortak safra kanalı çapı < 10 mm olması ve jukstapapiller divertikül varlığının pankreatit için risk faktörleri olduğu ve ERCP sonrası pankreatit riskini arttırdığı bilinmektedir (1,26-29). Yüksek riskli işlemleri olan bu hasta gruplarında ERCP sonrası pankreatit sıklığının %15-25 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,3). Çalışmamızda yüksek riskli grupta pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreas kanülasyonu, ana safra kanalı çapı < 10 mm olması, jukstapapiller divertikül varlığının ERCP sonrası pankreatit riskini artırdığı tespit edildi (%6.8'e karşı %13.6). Bu özelliklerden en az birinin mevcut olduğu yüksek risk grubunda (n = 389) lokal epinefrin irrigasyonunun hem ERCP sonrası pankreatit sıklığını hem de pankreatit şiddetini azalttığı görüldü (%18.9'a karşı %7.9). Ek olarak, epinefrin grubunda serum amilaz seviyeleri de ERCP'den sonra anlamlı olarak daha düşüktü. Pankreatitli hastalarda epinefrin grubunda CRP ve lökosit düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Çalışmamızda epinefrine bağlı herhangi bir yan etki veya epinefrin uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. ERCP sonrası kolanjit ve ERCP'ye

bağlı kanama oranları epinefrinli ve epinefrinsiz gruplarda benzerdi (%2.1'e karşı %2.0 ve %2.3'e karşı %2.2).

Çalışmamızdaki popülasyon; yaygın safra kanalı taşları, kolanjit, hepatobiliyer ve pankreas tümörleri, benign safra darlığı ve hidatik kist gibi çok çeşitli ERCP endikasyonları içermektedir. Ayrıca sfinkterotomi, balon veya basket ile taş çıkarma, mekanik litotripsi, biliyer stent yerleştirme ve balonla biliyer stenoz dilatasyonu gibi birçok terapötik ERCP işlemini içermektedir. Ayrıca tüm papillalara sfinkterotomi uygulanmıştır. Çalışmamızdaki ERCP işlemlerinin %39.1'i (n = 389) ERCP sonrası pankreatit gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Bahsedilen bu özellikler çalışmamızın güçlü yönleriydi. Ancak çalışmamızın zayıf yönü ise retrospektif tasarımıdır. Bununla birlikte çalışmamız, tek başına papilla üzerine püskürtme yöntemi ile epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası pankreatit gelişimini engellediğini ve ayrıca ciddi pankreatit gelişimini azalttığını göstermiştir.

Sonuç olarak majör papillalara püskürtme yöntemiyle epinefrin irrigasyonu, ERCP sonrası pankreatitin önlenmesinde uygulaması kolay, güvenli ve ümit verici bir yöntemdir. Ayrıca ERCP işleminin sonra epinefrin irrigasyonu nedeniyle kanama ve kolanjit gelişimi gibi herhangi bir yan etki gözlenmemektedir. ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde epinefrin etkinliğini araştırmak için geniş popülasyonlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/16-150 sayılı ve 19/12/2019 tarihli onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

KAYNAKLAR

- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799-815.
- Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
- Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion* 2007;75:156-63.
- Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:149-54.
- Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2019;25:4019-42.
- Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1325-37.
- Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017;52:1013-22.
- Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007;102:978-83.
- Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11-6.
- Balmadrid B, Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23:385-403.
- Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, et al. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:71-5.
- Prat F, Amaris J, Ducot B, et al. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:202-8.
- 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;59:179-84.
- Xu LH, Qian JB, Gu LG, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1139-44.
- Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1-7.
- Hatami B, Kashfi SMH, Abbasnazar M, et al. Epinephrine in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A preliminary study. *Case Rep Gastroenterol* 2018;12:125-36.
- ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
- Bai Y, Li F, Wang SL, et al; Chinese Digestive Endoscopist Committee, Chinese Endoscopist Association; Chinese Physicians' Association; Pancreatic Disease Committee, Chinese Physicians' Association; Editorial Department of Chinese Journal of Digestion; Editorial Department of Chinese Journal of Digestive Endoscopy; Editorial Department of Chinese Journal of Pancreatic Diseases; Editorial Department of Chinese Journal of Gastroenterology; Editorial Department of Chinese Journal of Practical Internal Medicine. Chinese expert consensus on perioperative medications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *J Dig Dis* 2019;20:103-13.
- Nakaji K, Suzumura S, Nakae Y, et al. Effects in the control of edema of the papilla of Vater by epinephrine saline irrigation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an endoscopy center in Japan, 2003 to 2007: exploratory retrospective analysis to evaluate the characteristics of eligible patients with a focus on serum amylase levels. *Inter Med* 2009;48:945-52.
- Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, et al. A randomized trial of topical epinephrine and rectal indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Am J Gastroenterol* 2019;114:339-47.
- Gromski MA, Fogel EL. End of the road for epinephrine spraying of the papilla to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1446-7.
- Aziz M, Ghanim M, Sheikh T, et al. Rectal indomethacin with topical epinephrine versus indomethacin alone for preventing Post-ERCP pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2020;20:356-61.
- Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, et al; United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1231-9.
- Iqbal U, Siddique O, Khara HS, et al. Post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis prevention using topical epinephrine: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E1061-7. Epub 2020 Jul 21.
- Toussaint E, Dumonceau JM. Should we incorporate topical epinephrine in the ESGE guideline on prevention of post-ERCP pancreatitis? *Endosc Int Open* 2020;8:E1068-E1069. Epub 2020 Jul 21.
- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.

27. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
28. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-23.
29. Williams E J, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793-801.