



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**ENDOSKOPİK RETROGRAD  
KOLANJİOPANKREATOGRAFİ KOMPLİKASYONLARI  
GELİŞİMİNDE SFİNKTEROTOMİ TEKNİĞİNİN ÖNEMİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uz.Dr. Haydar ADANIR**

**Antalya, 2012**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**ENDOSKOPİK RETROGRAD  
KOLANJİOPANKREATOGRAFİ KOMPLİKASYONLARI  
GELİŞİMİNDE SFİNKTEROTOMİ TEKNİĞİNİN ÖNEMİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uz.Dr. Haydar ADANIR**

**Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Yaşar TUNA**

*“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”*

**Antalya, 2012**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalındaki yan dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Yaşar TUNA'ya, yine eğitimim boyunca bizden her türlü ilgi ve desteklerini esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalının diğer değerli öğretim üyelerine, iş yoğunluğu ve sıkıntısını paylaştığımız çalışma arkadaşlarım Uzm.Dr. Erhan ALKAN ve Uzm.Dr. Tolga ŞAHİN'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer tüm değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Yine paylaştığımız yoğun iş temposuna rağmen sabır ve enerjilerini yitirmeyen, samimiyet ve desteklerini esirgemeyen endoskopi bölümünün tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                    | <b><u>Sayfa</u></b> |
|----------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Kısaltmalar Dizini</b>                          | <b>iii</b>          |
| <b>Tablolar Dizini</b>                             | <b>iv</b>           |
| <br>                                               |                     |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                            | <b>1</b>            |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                           | <b>2</b>            |
| 2.1. ERKP Tanımı ve Endikasyonları                 | 2                   |
| 2.2. ERKP Komplikasyonları                         | 2                   |
| 2.2.1. Pankreatit                                  | 3                   |
| 2.2.2. Kanama                                      | 4                   |
| 2.2.3. Perforasyon                                 | 5                   |
| 2.2.4. Kolanjit                                    | 6                   |
| 2.2.5. Kolesistit                                  | 6                   |
| 2.2.6. Kardiyopulmoner komplikasyonlar             | 6                   |
| 2.2.7. Mortalite                                   | 7                   |
| 2.2.8. Diğer komplikasyonlar                       | 7                   |
| <b>3. MATERYAL VE METOT</b>                        | <b>8</b>            |
| 3.1. Hastaların Seçimi                             | 8                   |
| 3.2. ERKP Prosedürü                                | 8                   |
| 3.3. Laboratuvar Testleri                          | 9                   |
| 3.4. Komplikasyonların Tanımı ve Sınıflandırılması | 9                   |
| 3.4.1. Pankreatit                                  | 9                   |
| 3.4.2. Kolanjit                                    | 9                   |
| 3.4.3. Kanama                                      | 9                   |
| 3.5. İstatistiksel Analiz                          | 10                  |
| <b>4. BULGULAR</b>                                 | <b>11</b>           |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                 | <b>18</b>           |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                                 | <b>24</b>           |
| <b>7. ÖZET</b>                                     | <b>25</b>           |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                 | <b>27</b>           |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                | <b>29</b>           |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|             |                                             |
|-------------|---------------------------------------------|
| <b>CRP</b>  | C-Reaktif Protein                           |
| <b>ERKP</b> | Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi |
| <b>EUS</b>  | Endoskopik Ultrasonografi                   |
| <b>MRG</b>  | Manyetik Rezonans Görüntüleme               |
| <b>MRKP</b> | Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi    |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                 | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 4.1. Hastaların klinik özellikleri                                                                                  | 12                  |
| 4.2. Komplikasyonların türüne göre hasta sayıları                                                                   | 13                  |
| 4.3. Yaş, cinsiyet ve divertikül varlığı ile komplikasyon ilişkisi                                                  | 13                  |
| 4.4. Sfinkterotomi teknikleri ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki                                           | 13                  |
| 4.5. Grup 1 ve 2'nin komplikasyon gelişimi açısından karşılaştırılması                                              | 14                  |
| 4.6. Kanulizasyon zorluğu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki                                               | 14                  |
| 4.7. Tüm hastalarda sfinkterotomi tekniklerine göre yapılan gruplarda kanulizasyon deneme sayıları                  | 15                  |
| 4.8. Komplikasyon gelişen hastalarda sfinkterotomi tekniklerine göre yapılan gruplarda kanulizasyon deneme sayıları | 15                  |
| 4.9. Pankreatik kanulizasyon varlığı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki                                    | 16                  |
| 4.10. Pankreasa opak injeksiyonu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki                                        | 16                  |
| 4.11. Çoklu risk faktörlerinin regresyon analizi                                                                    | 16                  |
| 4.12. İşlem öncesi ve sonrası amilaz ve lipaz değerleri ortalamaları                                                | 17                  |
| 4.13. Komplikasyonsuz hastalarda amilaz ve lipaz değerleri artanlar                                                 | 17                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) özelleşmiş yan görüş sağlayan üst endoskobun duodenum içerisinde ilerlediği ve safra ve pankreatik kanalların kanilüze edilebilmesine olanak sağlayan bir endoskopi tekniğidir. İlk kez kullanılmaya başladığı tarihten beri pankreas ve safra yolları hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Koledokolityazis, safra yolları ve pankreasın benign ve malign hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Günümüzde başta manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRG/MRKP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) olmak üzere görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle tanıdan ziyade tedavi edici işlemler amacıyla kullanılmaktadır. Biliyer ve pankreatik bozuklukların minimal invaziv tedavilerinde yararlarına karşın, ciddi komplikasyon potansiyeline sahiptir (1).

ERKP çeşitli komplikasyonlar ve nadiren mortalite ile ilişkili olabilen bir işlemdir. En sık görülen komplikasyon pankreatittir. Literatürde bildirilen ERKP ile ilişkili komplikasyon oranları, komplikasyonların tanımlanmasındaki farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterebilmektedir (2). Oluşabilecek komplikasyonlar ve seyrinin önceden öngörülebilmesi mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir.

Ön kesi sfinkterotomi, konvansiyonel yöntemlerle kanulizasyon sağlanamadığında kullanılan daha yeni bir tekniktir. Ön kesi sfinkterotomi, derin kanulizasyon gerçekleşmeden safra kanalına ve bazen de pankreatik kanala girmek için serbest kanulizasyon ya da kılavuz tel kanulizasyonu yapmadan önce kesi yapılması olarak adlandırılır. Çoğu uzman ön kesi yönteminin riskli olduğunu ve uzman endoskopistlerce yapılmasını önerir (3,4). Bir kesim uzman da ön kesili tekniklerin etkin ve güvenli olduğunu öne sürmektedir (5-11).

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ERKP Tanımı ve Endikasyonları**

ERKP, özelleşmiş yan görüş sağlayan üst endoskobun duodenum içerisinde ilerlediği ve safra ve pankreatik kanallarının kanilüze edilebilmesine olanak sağlayan bir endoskopik tekniktir. Bu kanallar kontrast maddenin enjeksiyonu ile opaklaştırılır, böylece görünür hale gelirler ve çeşitli terapötik müdahaleler uygulanabilir. Nispeten karmaşık endoskopik bir prosedürdür, zira özelleşmiş ekipman gerektirir ve bu konuda uzmanlığın gelişmesi için uzun bir öğrenme süresi gerekir. Biliyer ve pankreatik hastalıkların minimal invaziv tedavilerinde ki yararlarına karşın, diğer standart bir endoskopik işlemlere göre ciddi komplikasyon potansiyeli mevcuttur (1).

Tanısal anlamda diğer görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle günümüzde tanıdan ziyade tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. ERKP endikasyonları aşağıda özetlenmiştir (12,13);

- Koledok taşlarının çıkarılması
- Postoperatif safra kaçağı ve darlıkların tedavisi
- Malign biliyer obstrüksiyonların palyasyonu
- Tekrarlayan akut pankreatitli hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi
- Akut biliyer pankreatitlerin tedavisi
- Kronik pankreatitli hastalarda semptomatik striktürlerin tedavisi
- Semptomatik pankreas kanalı taşlarının çıkarılması
- Semptomatik pankreatik psödokistlerin drenajı
- Tip 1 Oddi sfinkter disfonksiyonunun tedavisi
- Bazı durumlarda pankreas ve safra yolu kanserlerinde doku örneği alınması (Her zaman tanısal olmayabilir)

### **2.2. ERKP Komplikasyonları**

ERKP komplikasyonlarından kaçınmak için esas olan endikasyonun ve işlem öncesi risk faktörlerinin iyi belirlenmesidir. Çeşitli çalışmalarda potansiyel olarak komplikasyon gelişimini kolaylaştırıcı faktörler, komplikasyon oranları ve bunları

azaltmaya yönelik yöntemler bildirilmiştir. Bildirilen komplikasyon oranları ve sıklığı, komplikasyonların tanımına, kullanılan tekniklere ve çalışma dizaynına göre değişiklik gösterebilmektedir (2,5,8,9,14,15). ERKP komplikasyonları aşağıda özetlenmiştir.

### **2.2.1. Pankreatit**

Pankreatit ERKP'nin en sık görülen komplikasyonudur (14-18). ERKP sonrası pankreas enzimlerinde geçici olarak yükselme görülebilir. Ancak sadece enzim yüksekliği pankreatit tanısı için yeterli değildir. İşlemden sonraki 24 saat içerisinde yeni başlayan karın ağrısı veya var olan ağrının kötüleşmesi ile birlikte serum amilaz seviyesinde normalin üst sınırının 3 veya daha fazla katı artması ve bu durumun en az 2 gün hospitalizasyon gerektirmesi ERKP ilişkili pankreatit olarak tanımlanmıştır (18). ERKP sonrası pankreatit patogenezinde rol oynayan faktörler:

- Pankreatik kanalın kullanılan enstrümanlar ile mekanik hasarı: Papiller orifiste uzamış manipülasyon, tekrarlayan pankreatik kanulizasyon ve pankreas kanalına fazla sayıda injeksiyon yapılması (19).
- Tekrarlayan injeksiyonlara bağlı hidrostatik hasar (20).
- Kontrasta bağlı kimyasal veya alerjik hasar: İyonik kontrast ajanlar ve non-iyonik düşük osmolariteli kontrast ajanların hasar açısından rolleri arasında önemli fark bulunmamıştır (21).
- Bağırsak içeriğinin enzimatik hasarı: Bağırsak içinde proteolitik enzimlerin aktivasyonunun laboratuvar çalışmalarda pankreatit patogenezinde rol alabileceği belirtilmektedir.
- İnfeksiyon: Kontamine endoskop ve aksesuarların kullanımı pankreatit patogenezinde rol oynayabilir (22).
- Termal hasar: Elektrokoter tarafından oluşturulan termal hasar pankreatik orifiste ödemi artırarak pankreatik kanalın obstruksiyonuna yol açabilir (23).

ERKP ilişkili pankreatit sıklığı farklı çalışmalarda 1.6-15.1 arasında değişmektedir. Benzer tanımlamaların kullanılmasıyla bu oran %1-7 arasında bildirilmektedir. Pankreatit gelişimi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir (14,16,17)

- Daha önceden ERKP sonrası pankreatit öyküsü
- Balonla sfinkter dilatasyonu

- Orta-zor kanülasyon
- Pankreatik sfinkterotomi
- Pankreas kanalına bir veya daha fazla kez kontrast injeksiyonu
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu
- Kadın cinsiyet
- Normal serum bilirubini
- Genç yaş ( $\leq 60$ )
- Ön kesi ile sfinkterotomi uygulanması
- Safra taşlarının temizlenmesinde yetersizlik
- Safra kanalı çapının küçük olması ( $\leq 10$  mm)

Zorlu kanülasyonun papillada travmaya neden olarak komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14). Normal kanülasyonun mümkün olmadığı durumlarda, papilla vaterde ön kesi yapılmasının ERKP sonrası komplikasyon riskini artırmadığına dair yayınlar yanında (24), riski önemli oranda artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (16,17).

### **2.2.2. Kanama**

Kanama terapötik biliyer endoskopun kulanıma girmesine kadar en çok korkulan ERKP komplikasyonu olmuştur (11). Endoskopi ekipmanları ve kullanımındaki gelişmeler nedeniyle nadir görülen bir komplikasyon haline gelmiştir. Sfinkterotomi sonrası en sık görülür. Periapüller bölge tümörü, kanama diyatezi ve ya Billroth II gibi anatomik varyasyonları olan hastalarda daha sık görülür. Çok nadir dalak, karaciğer ve karın içi damar yaralanmalarına bağlı ciddi kanamalar görülebilir. ERKP sonrası kanama, klinik olarak hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılır (19);

- Hafif: kanamaya dair klinik bulgu (endoskopik değil), hemoglobinde  $< 3$  g/dl düşme ve transfüzyon ihtiyacının olmaması
- Orta: transfüzyon ihtiyacı (4 ünite ve ya daha az), anjiyografik ve ya cerrahi işlem gerekliliği olmaması
- Şiddetli 5 ve ya daha fazla ünite kan transfüzyonu ve ya anjiyografik ve ya cerrahi işlem yapılması

Kanamaların yaklaşık yarısı sfinkterotomiden hemen sonra olurken geri kalanlar yaklaşık 24 saat içinde ve nadiren daha geç dönemde görülür (15,25-29).

Kanama için prospektif ve retrospektif çalışmalarda çeşitli risk faktörleri tespit edilmiştir.

- Hemodiyaliz
- Uzamış protrombin zamanı
- Sfinkterotomi esnasında kanama gözlenmiş olması (30)
- Papillaya impakte taş
- Periampüller divertikül (31)
- Billroth II anatomi
- Siroz
- İşlem öncesi kolanjit varlığı
- Endoskopistin hasta yoğunluğu (16)
- Precut sfinkterotomi
- Ampulla wateri stenozu (17)
- İğne uçlu sfinkterotomi (32)

Kanama riskini azaltmak için işlem öncesi prtrombin zamanı ve trombosit sayısının çalışılması, ileri karaciğer hastalığı olanlar ve ya hematolojik hastalığı olanlarda ERKP sonrası takip süresinin uzatılması, antiagregan ve antikoagülan kullanımı açısından her hastanın sorgulanması, ERKP esnasında sfinkterotomi uzunluğu ve genişliğinin düşük tutulması önerilmektedir.

### **2.2.3. Perforasyon**

ERKP ilişkili perforasyon oranları %0,5-2,1 arasında değişmektedir (11,18,33,34). Üç farklı tipte perforasyon tanımlanmıştır; retroperitoneal duodenal perforasyon, serbest barsak duvarı perforasyonu ve safra kanalı perforasyonudur (36,36). Retroperitoneal perforasyonlar en sık görülenleridir ve çoğunlukla sfinkterotominin papillanın kas tabakasının ötesinde genişletilmesi sonucu olur. Safra kanalı perforasyonları zorlu kanulizasyon, guidewire ilerletilmesi ve ya stent yerleştirme esnasında olur. Duoenum ve jejunumun serbest abdominal duvar perforasyonları nadirdir ve genellikle striktür ve ya Billroth II gibi anatomik varyasyonları olan hastalarda olur (37-39). Gastrik ve özofageal perforasyonlar ve

pnömomediastinum perforasyonun herhangi bir kanıtı olmadan ERKP ve sfinkterotomi sonrası tanımlanmıştır. İnce barsak perforasyonları son derece nadirdir ve daha çok biliyer stent yerleştirilmesi ile ilişkilidir (40).

#### **2.2.4. Kolanjit**

ERKP sonrası kolanjit oranı %1 ve altındadır (15-17). Sıklıkla biliyer sistemin iyi drenajının sağlanamamasına bağlıdır ve gram negatif mikro organizmalarca oluşturulur. ERKP ilişkili kolanjit için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır; tıkalı olan biliyer sistem drenajının iyi sağlanamaması, malign biliyer obstruksiyon, sklerozan kolanjit, endoskopistin tecrübe eksikliği (34,42) Safra kanalından taş çıkarılmasının yetersiz ya da başarısız olduğu durumlarda plastik stent yerleştirilmesi kolanjit riskini azaltabilir. Hiler bölge darlıklarında (Klatskin tümörü gibi) özel bir durum söz konusudur. Bazı otörler, bu bölge darlıklarında tüm intrahepatik safra yollarının kontrast madde ile doldurulmasından kaçınılması ve doldurulan tüm safra yollarının drenajının sağlanması gerektiğini savunmaktadır (43).

ERKP sonrası kolanjit kendini ateş, sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık şikayetleri ile gösterir. Tedavi konservatif yaklaşımla birlikte kapalı olan biliyer sistemin drenajının sağlanmasıdır.

#### **2.2.5. Kolesistit**

ERKP sonrası kolesistit oranı %0,2-0,5 arasındadır (15,17). Kolesistit riski safra kesesinde taş varlığı ve işlem sırasında safra kesesinin kontrast madde ile doldurulması ile ilişkili görülmektedir (15).

#### **2.2.6. Kardiyopulmoner komplikasyonlar**

ERKP ile ilişkili anlamlı kardiyopulmoner komplikasyon oranı %1'in altındadır ancak mortalite ile sonuçlanabilir. Bu komplikasyonlar, işlem sırasında oluşabilecek kardiyak aritmiler, hipoventilasyon veya aspirasyon nedeniyle ortaya çıkabilir. Ayrıca altta yatan, önceden bilinen veya tespit edilmemiş olan bir komorbidite mevcut olabilir veya sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılan ilaçlara ikincil oluşabilir (15-17). Bu komplikasyonların ortaya çıkması, dikkatli preoperatif değerlendirmeye ve gerektiğinde anestezi uzmanı işbirliği sağlanarak azaltılabilir.

### **2.2.7. Mortalite**

Tanısal ERKP sonrası mortalite oranı %0,2 olarak bildirilmişken (16) terapötik işlemlerde bu oran %0,4-0,49 arasında bildirilmiştir (15,16). Mortalite daha çok ciddi kardiyopulmoner komplikasyonlar ile ilişkili olmakla birlikte yukarıda sayılan komplikasyonların herhangi biri nedeniyle görülebilir.

### **2.2.8. Diğer Komplikasyonlar**

Yukarıda bahsedilenler haricinde ERKP ile ilişkili daha nadir çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar, ileus, karaciğerde abse oluşumu, pnömotoraks, pnömomediastinum, kolon divertikülü perforasyonu, duodenal hematom, portal vende hava, taş çıkarma basketi gibi bazı terapötik cihazların sıkışması, psödokistlerin infekte olması gibi komplikasyonlardır (16,17).

### **3. MATERİYAL VE METOT**

#### **3.1. Hastaların Seçimi**

Çalışma için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2012 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında, pankreas ve/veya safra yolları hastalıkları nedeniyle ERKP yapılan 215 hasta prospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasından papillaya ulaşımı engelleyen tümörü olan, mide çıkış yolunda darlığı olan ve 18 yaşından küçük, koagülopatisi olan, Bilroth II gastrektomisi olan hastalar, daha önce papillotomi yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İşlem öncesi pankreatit ve kolanjiti olan hastalar bu komplikasyonlar açısından değerlendirilmedi. İşlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonra tam kan sayımı, serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri ölçüldü. İşlem sonrası ayaktan hastalar poliklinik kontrolleri ile 30 gün boyunca izlendi. Sonuç olarak toplam 185 hastada işlem sonrası komplikasyon gelişimi takip edildi ve ön kesili teknikler ile ilişkisinin olup olmadığı araştırıldı.

#### **3.2. ERKP Prosedürü**

ERKP işlemi Olympus (Tokyo, Japan) marka duodenoskop kullanılarak floroskopi eşliğinde gerçekleştirildi. Hastalara sedasyon amacıyla propofol uygulandı. İşlem öncesi her hastaya profilaksi amacıyla seftriakson ve barsak kasılmalarını azaltmak amacıyla hiyosin N-metil bromür intravenöz uygulandı. Tüm hastalarda kanulizasyon için öncelikle kılavuz telli, üç lümenli papillotom (Medwork GmbH 30 mm) kullanıldı. Endoskopistin seçimine göre bazı hastalarda kanulizasyon öncesi opak verilerek safra ağacı görüntülenmeye çalışıldı. Bu esnada pankreatik injeksiyon yapılan hastalar not edildi. Standart yöntemler (grup 1); opak injeksiyonu yapılarak ve ya yapılmadan derin biliyer kanulizasyon, kılavuz tel aracılığıyla kanulizasyon olarak tanımlandı. Endoskopistin tercihine göre bazı hastalarda erken dönemde kılavuz telli çift lümenli kısa ve ya uzun burunlu sfinkterotomlar ile önkesi yapıldı (grup 2) ve bu yöntemlerle 10 dakika boyunca kanulizasyon denendi. 10 dakika boyunca bu iki yöntemle kanulizasyon sağlanamayan hastalarda iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesili yöntemle (grup 3) geçildi. Ön kesili yöntemler; iğne uçlu

papillotom (Medwork GmbH 6 mm) ile infundibulotomi sonrası orifisten ve ya daha yukarı bölgeden fistülotomi yapılarak ve ya çift lümenli sfinkterotom ile papilla orifisinden infundibulotomi sonrası veya pankreatik kanulizasyon sonrası uygulandı. Kanulizasyon deneme sayıları her hastada not edildi ve 1-5 deneme; basit, 6-15 deneme; orta ve >15 deneme zor kanulizasyon olarak tanımlandı. Pankreatik kanulizasyon yapıp yapılmadığı not edildi.

### **3.3. Laboratuvar Testleri**

Serum amilaz ve lipaz aktiviteleri kolorimetrik, CRP türbidimetrik yöntemle Roche COBAS 8000 otoanalizörü kullanılarak, referans aralığı amilaz için < 100 U/L, lipaz için < 67 U/L , CRP için <0,5 mg/dl olacak şekilde çalışıldı.

### **3.4. Komplikasyonların Tanımı ve Sınıflandırılması**

Komplikasyonlar Cotton ve ark.'nın (18) bildirdiklerine uygun olarak aşağıdaki şekilde tanımlandı ve sınıflandırıldı.

#### **3.4.1. Pankreatit**

İşlemden sonraki 24 saat içerisinde yeni başlayan veya kötüleşen karın ağrısı ile birlikte serum amilaz ve lipaz seviyesinde normalin üst sınırının üç katından fazla yükseklik olması pankreatit olarak tanımlandı.

#### **3.4.2. Kolanjit**

İşlem sonrası 24-48 saat devam eden 38,5°C ateş hafif, 3 günden fazla hastanede tedavi gerektiren veya endoskopik ve/veya perkütan yaklaşım gerektiren febril veya septik hastalık orta, septik şok ve cerrahi gereksinimi ciddi kolanjit olarak sınıflandırıldı.

#### **3.4.3. Kanama**

Kan transfüzyonu gerektirmeksizin, klinik ve/veya endoskopik olarak kanama bulgusu ve hemoglobinde 3 g'dan fazla düşme olması hafif, cerrahi veya anjiyografik yaklaşım gerektirmeksizin 4 veya daha az ünite transfüzyon gereksinimi orta, 5 veya daha fazla ünite transfüzyon, cerrahi veya anjiyografik yaklaşım gereksinimi ciddi kanama olarak sınıflandırıldı.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Güven düzeyi %95 olarak alındı ( $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.) Betimleyici istatistik olarak nicel (sayısal) değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, nitel (sınıflayıcı) değişkenler için sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Tek değişkenlik analiz (univariate) olarak nicel değişkenler için büyük örnekleme Student t testi (ortalama) ve ANOVA testi (varyans) kullanılırken küçük örneklem için Mann-Whitney U testi (ortalama) ve Kruskal Wallis testi (varyans) kullanıldı. Nitel değişkenlerin incelemesinde ki-kare (Pearson Ki-kare veya Fisher'in kesinlik testi) uygulandı. Çok değişkenlik analiz (multivariate) için logistik regresyon yöntemi gerçekleştirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 185 hastanın 101'i (%54,6) kadın, 84'ü erkek (%45,6) olup, yaş ortalaması 61,36±16,04 (21-86 arası) yılı. Hastaların 185'ine de endoskopik sfinkterotomi uygulanmıştı, 76 (%41,1) hasta konvansiyonel yöntemler ile kanulize edilerek sfinkterotomi yapılırken 75 (%40,5) hastada traksiyon sfinkterotomlar ile ön kesi yapılarak kanulizasyon sağlandı. Bu iki yöntem ile başarı sağlanamayan 34 (%18,4) hastada iğne uçlu sfinkterotom kullanıldı. Tüm hastalar göz önüne alındığında ERKP tanıları 83 hastada koledokolityazis, 31 hastada normal ERKP bulguları, 7 hasta kolanjiosellüler kanser, 6 hastada papil tümörü, 8 hasta pankreas kanseri, 20 hasta oddi fibrozisi idi. 17 hasta diğer (primer sklerozan kolanjit, koledokta dilatasyon, koledoğa dış bası, koledok bening darlığı, fasciola hepatica, safra kaçağı) idi. 13 hastada tanı konulamadı. 20 hastada divertikül saptandı. 32 hastada ilk işlemde kanulizasyon sağlanamadı. Hastalarda ERKP ile yapılan işlemlere baktığımızda; 75 (%40,5) hastada papillotomi ve koledoktan taş ve / veya kumun çıkarılması işlemi yapılırken, 29 (%15,7) hastaya papillotomi + plastik stent takılması, 60 (%32,4) hastada papillotomi + basket ve/ veya balon ile koledoğun kontrol edilmesi, 11 (%5,9) hastada diğer (nazobilyer dren takılması, koledoktan parazitini çıkarılması, biyopsi alınması, koledoğa balon veya buji dilatasyonu) işlemleri yapıldı. 10 (%5,4) hastaya papillotomi yapılamadı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik özellikleri.

|                              |                                          | n          | %            |
|------------------------------|------------------------------------------|------------|--------------|
| <b>Cinsiyet</b>              | Kadın                                    | 101        | 54,6         |
|                              | Erkek                                    | 84         | 45,4         |
| <b>Ön tanı</b>               | Tıkanma sarılığı                         | 56         | 30,3         |
|                              | Koledokolitiazis                         | 117        | 63,2         |
|                              | Bilier pankreatit                        | 8          | 4,3          |
|                              | Safra kaçağı                             | 4          | 2,2          |
| <b>Sfinkterotomi tekniği</b> | Konvansiyonel (grup 1)                   | 76         | 41,1         |
|                              | Ön kesi standart sfinkterotom (grup 2)   | 75         | 40,5         |
|                              | Önkesi iğne uçlu (grup 3)                | 34         | 18,4         |
| <b>Kanülizasyon başarısı</b> | Başarısız                                | 32         | 17,3         |
|                              | Başarılı                                 | 153        | 82,7         |
| <b>Divertikül varlığı</b>    | Yok                                      | 165        | 89,2         |
|                              | Var                                      | 20         | 10,8         |
| <b>ERKP Tanısı</b>           | İşlem yapılamadı                         | 13         | 7,0          |
|                              | Koledokolitiazis                         | 83         | 44,9         |
|                              | Normal ERKP                              | 31         | 16,8         |
|                              | Kolanjioselüler kanser                   | 7          | 3,8          |
|                              | Papil tm                                 | 6          | 3,2          |
|                              | Pankreas kanseri                         | 8          | 4,3          |
|                              | Oddi fibriozisi                          | 20         | 10,8         |
|                              | Diğer                                    | 17         | 9,2          |
| <b>Yapılan işlem</b>         | Papillotomi-taş ve kum çıkarılması       | 75         | 40,5         |
|                              | Papillotomi-koledoğa stent               | 29         | 15,7         |
|                              | Papillotomi-basket ve/veya balon çekildi | 60         | 32,4         |
|                              | Papillotomi yapılamadı                   | 10         | 5,4          |
|                              | Diğer                                    | 11         | 5,9          |
|                              | <b>Total</b>                             | <b>185</b> | <b>100,0</b> |

Çalışmaya alınan 185 hastanın 18'inde (%9,7) pankreatit, 6'sında (%3,2) kolanjit ve 2'sinde kanama (%1,1) olmak üzere toplam 26 hastada (%14) ERKP sonrası komplikasyon saptanmıştı. Pankreatitli hastaların 1 tanesi şiddetli nekrotizan pankreatit nedeniyle opere oldu. Kanama gelişen 2 hastada da hemoglobini 3 g/dl'den fazla düşmesine rağmen transfüzyon gerekliliği olmadı ve hafif derecedeydi (Tablo 4.2). Komplikasyon gelişimi ile yaş, cinsiyet ve divertikül varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Komplikasyonların türüne göre hasta sayıları.

| Komplikasyon | n   | %    |
|--------------|-----|------|
| Yok          | 159 | 85,9 |
| Pankreatit   | 18  | 9,7  |
| Kolanjit     | 6   | 3,2  |
| Kanama       | 2   | 1,1  |

**Tablo 4.3.** Yaş, cinsiyet ve divertikül varlığı ile komplikasyon ilişkisi.

|                         | Komplikasyon olmayanlar | Komplikasyon olanlar | p değeri |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------|
| Yaş ortalaması $\pm$ SD | 62, 17 $\pm$ 15,65      | 56,42 $\pm$ 17,78    | >0,05    |
| Cinsiyet (sayı)         |                         |                      |          |
| Kadın                   | 86                      | 15                   | >0,05    |
| Erkek                   | 73                      | 11                   |          |
| Divertikül (sayı)       |                         |                      |          |
| Yok                     | 143                     | 22                   | >0,05    |
| Var                     | 16                      | 4                    |          |

Sfinkterotomi tekniklerine göre komplikasyon varlığına bakıldığında grup 1 olarak adlandırılan konvansiyonel teknikler ile sfinkterotomi yapılan 76 hastanın 7'sinde (%9,2) komplikasyon gelişirken, grup 2 olarak adlandırılan standart sfinkterotomlar ile ön kesi sfinkterotomi yapılan 75 hastanın 7'sinde (%9,3) ve Grup 3 olarak adlandırılan iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesi sfinkterotomi yapılan 34 hastanın 12'sinde (%35,3) komplikasyon geliştiği görüldü. 3. Grupta komplikasyon gelişimi daha fazla orandaydı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4). Grup 1 ve grup 2 arasında komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4.** Sfinkterotomi teknikleri ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki.

| Papillotomi tekniği | Komplikasyon olanlar |              | n          | p*     |
|---------------------|----------------------|--------------|------------|--------|
|                     | n                    | %            |            |        |
| Grup 1              | 7                    | 9,2%         | 76         | <0,001 |
| Grup 2              | 7                    | 9,3%         | 75         |        |
| Grup 3              | 12                   | 35,3%        | 34         |        |
| <b>Toplam</b>       | <b>26</b>            | <b>14,1%</b> | <b>185</b> |        |

**Tablo 4.5.** Grup 1 ve 2'nin komplikasyon gelişimi açısından karşılaştırılması.

| Sfinkterotomi tekniği | Komplikasyon olanlar |             | n          | p*    |
|-----------------------|----------------------|-------------|------------|-------|
|                       | n                    | %           |            |       |
| Grup 1                | 7                    | 9,2%        | 76         | 0,979 |
| Grup 2                | 7                    | 9,3%        | 75         |       |
| <b>Toplam</b>         | <b>14</b>            | <b>9,3%</b> | <b>151</b> |       |

Çalışmada ERKP yapılan hastalar kanulizasyon deneme sayılarına göre basit kanulizasyon (0-5 deneme), orta zorlukta kanulizasyon (6-14 deneme) ve zor kanulizasyon (15 ve üstü deneme) olarak 3 gruba ayrıldı ve komplikasyon gelişimi ile olan ilişkisi araştırıldı. Basit kanulizasyon grubundaki 71 hastanın sadece 1'inde (%1,4) komplikasyon gelişirken orta zorlukta kanulizasyon grubundaki 60 hastanın 9'unda (%15) ne zor kanulizasyon grubundaki 54 hastanın 16'sında (%29,6) komplikasyon geliştiği izlendi ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Kanulizasyon zorluğu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki.

| Kanulizasyon zorluğu | Komplikasyon gelişenler |              | Toplam<br>n | p      |
|----------------------|-------------------------|--------------|-------------|--------|
|                      | n                       | %            |             |        |
| Basit                | 1                       | 1,4%         | 71          | <0,001 |
| Orta                 | 9                       | 15,0%        | 60          |        |
| Zor                  | 16                      | 29,6%        | 54          |        |
| <b>Toplam</b>        | <b>26</b>               | <b>14,1%</b> | <b>185</b>  |        |

Tüm hastalarda ve ayrıca komplikasyon gelişen hastalarda kanulizasyon deneme sayıları ve sfinkterotomi tekniklerine göre gruplar karşılaştırıldı. Tüm hastalara bakıldığında konvansiyonel yöntemle kanulizasyon yapılan (grup 1) 76 hastanın kanulizasyon deneme sayısı ortalaması 6,38 iken, grup 2'de (standart sfinkterotom ile ön kesi yapılan) bu sayı 10,23 ve grup 3'te (iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesi) 18,21 tespit edildi. Gruplar ikişer ikişer karşılaştırıldığında ve 3 grup birlikte karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.7). Sadece komplikasyon gelişen hastalarda bu sayılara bakıldığında ise grup 1'de komplikasyon gelişen 7 hastada kanulizasyon deneme sayısı ortalaması 14,57, grup 2'de komplikasyon gelişen 7 hastanın deneme sayısı ortalaması 13,7 ve grup 3'de komplikasyon gelişen 12 hastanın deneme sayısı ortalaması 19,33 tespit

edildi. Grup 1 ve 2 arasında ve grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p:0,336$  ve  $0,162$ ), grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.7.** Tüm hastalarda sfinkterotomi tekniklerine göre yapılan gruplarda kanulizasyon deneme sayıları.

|                      | Papillotomi tekniği                    | n  | Ortalama | Std. Sapma | p1     | p2     |
|----------------------|----------------------------------------|----|----------|------------|--------|--------|
| Kanülizasyon zorluğu | Konvansiyonel (grup 1)                 | 76 | 6,38     | 5,980      | <0,001 | <0,001 |
|                      | Ön kesi standart sfinkterotom (grup 2) | 75 | 10,23    | 5,682      |        |        |
|                      | Konvansiyonel (grup 1)                 | 76 | 6,38     | 5,980      | <0,001 |        |
|                      | Önkesi iğne uçlu (grup 3)              | 34 | 18,21    | 4,059      |        |        |
|                      | Ön kesi standart sfinkterotom (grup 2) | 75 | 10,23    | 5,682      | <0,001 |        |
|                      | Önkesi iğne uçlu (grup 3)              | 34 | 18,21    | 4,059      |        |        |

**Tablo 4.8.** Komplikasyon gelişen hastalarda sfinkterotomi tekniklerine göre yapılan gruplarda kanulizasyon deneme sayıları.

|                      | Papillotomi tekniği                    | n  | Ortalama | Std. Sapma | p1    | p2   |
|----------------------|----------------------------------------|----|----------|------------|-------|------|
| Kanülizasyon zorluğu | Konvansiyonel (grup 1)                 | 7  | 14,57    | 6,294      | 0,336 | ,047 |
|                      | Ön kesi standart sfinkterotom (grup 2) | 7  | 13,71    | 3,904      |       |      |
|                      | Konvansiyonel (grup 1)                 | 7  | 14,57    | 6,294      | 0,162 |      |
|                      | Önkesi iğne uçlu (grup 3)              | 12 | 19,33    | 4,334      |       |      |
|                      | Ön kesi standart sfinkterotom (grup 2) | 7  | 13,71    | 3,904      | 0,018 |      |
|                      | Önkesi iğne uçlu (grup 3)              | 12 | 19,33    | 4,334      |       |      |

Kılavuz tel ile pankreatik kanulizasyon yapılan ve yapılmayan hastalar ile komplikasyon arasındaki ilişki incelendi. Pankreatik kanulizasyon yapılmayan 106 hastanın 6'sında (%5,7) komplikasyon gelişirken, pankreatik kanulizasyon yapılan 79 hastanın 20'sinde komplikasyon geliştiği görüldü. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Pankreatik kanulizasyon varlığı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki.

| Pankreatik kanulizasyon | Komplikasyon gelişenler |              | Toplam<br>n | p      |
|-------------------------|-------------------------|--------------|-------------|--------|
|                         | n                       | %            |             |        |
| Var                     | 6                       | 5,7%         | 106         | <0,001 |
| Yok                     | 20                      | 25,3%        | 79          |        |
| <b>Toplam</b>           | <b>26</b>               | <b>14,1%</b> | <b>185</b>  |        |

İşlem sırasında pankresa opak injeksiyonu yapılması ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Pankreasa opak injeksiyonu yapılmayan 134 hastanın 10'unda (%7,5) komplikasyon gelişirken, opak injeksiyonu yapılan 51 hastanın 16'sında (%31,4) komplikasyon geliştiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Pankreasa opak injeksiyonu ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki.

| Pankreasa opak injeksiyonu | Komplikasyon gelişenler |              | Toplam<br>n | p      |
|----------------------------|-------------------------|--------------|-------------|--------|
|                            | n                       | %            |             |        |
| Var                        | 10                      | 7,5%         | 134         | <0,001 |
| Yok                        | 16                      | 31,4%        | 51          |        |
| <b>Toplam</b>              | <b>26</b>               | <b>14,1%</b> | <b>185</b>  |        |

ERKP sonrası komplikasyon ile ilişkili bulunan, sfinkterotomi tekniği, kanulizasyon zorluğu, pankreatik kanulizasyon ve pankreasa opak injeksiyonunun hangisi ya da hangilerinin komplikasyon gelişiminde rol aldığını bulmak için multivariate logistik regresyon analizi yapıldı ve pankreasa opak injeksiyonu (Odds oranı 3.220) ve kanulizasyon zorluğu (Odds oranı 3,108) komplikasyon açısından risk faktörü olarak tespit edilmedi. Sfinkterotomi tekniği ve pankreatik kanulizasyon risk faktörü olarak tespit edilmedi (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Çoklu risk faktörlerinin regresyon analizi.

|                            | Katsayı | Std. Hata | p    | Odds Oranı   | %95 Güven Aralığı |           |
|----------------------------|---------|-----------|------|--------------|-------------------|-----------|
|                            |         |           |      |              | Alt sınır         | Üst Sınır |
| Pankreasa opak injeksiyonu | 1,169   | ,474      | ,014 | <b>3,220</b> | 1,272             | 8,153     |
| Kanulizasyon zorluğu       | 1,134   | ,352      | ,001 | <b>3,108</b> | 1,560             | 6,193     |
| Sabit                      | -4,811  | ,885      | ,000 | ,008         |                   |           |

İşlem öncesi amilaz değerleri ortalaması 79,99 ve lipaz değerleri ortalaması 82,02 tespit edilirken, işlem sonrası amilaz değerleri ortalaması 252,245 ve lipaz değerleri ortalaması 265,12 tespit edildi (Tablo 4.12). İşlem sonrası amilaz ve lipaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği izlendi. Komplikasyon gelişmeyen 159 hastanın 60'ında (%37,74) amilaz ve 73'ünde (%45,91) lipaz komplikasyon gelişen hastalaradan daha düşük olmak üzere, işlem öncesine göre artmış ve normal değerlerin üzerinde tespit edildi (Tablo 4.13).

**Tablo 4.12.** İşlem öncesi ve sonrası amilaz ve lipaz değerleri ortalamaları.

| Laboratuvar          | Ortalama | Std. Sapma | p      |
|----------------------|----------|------------|--------|
| Amilaz işlem öncesi  | 79,9946  | 119,23613  | <0,001 |
| Amilaz işlem sonrası | 252,4595 | 447,24729  |        |
| Lipaz işlem öncesi   | 82,0216  | 173,72742  | <0,001 |
| Lipaz işlem sonrası  | 265,1276 | 488,67726  |        |

**Tablo 4.13.** Komplikasyonsuz hastalarda amilaz ve lipaz değerleri artanlar.

| Laboratuvar | Komplikasyon Gelişmeyen Hastalar (n=159) |       |
|-------------|------------------------------------------|-------|
|             | Toplam artan                             |       |
|             | n                                        | %     |
| Amilaz      | 60                                       | 37,74 |
| Lipaz       | 73                                       | 45,91 |

## 5. TARTIŞMA

ERKP, morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilecek çeşitli komplikasyonların görülebildiği bir işlemdir. Başta MRKP ve EUS olmak üzere diğer görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle günümüzde tanısal amaçlı olmaktan ziyade tedavi edici işlemler amacıyla kullanılmaktadır. Pankreatit ERKP'nin en sık görülen komplikasyonudur. ERKP sonrası pankreatit sıklığı, çalışma dizaynlarına göre farklılık gösterebilmekle birlikte genellikle %1-7 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (14-17). Ancak bazı prospektif çalışmalarda %11-23 arasında değişen daha yüksek oranlar da bildirilmiştir (44-46). Literatürde ERKP ilişkili kolanjit oranı %1'in altında, kanama ise %0,76-2 arasında bildirilmektedir (16-18). Çalışmamızda ERKP sonrası pankreatit %9,7, kolanjit %3,2, kanama ise %1,1 oranında bulunmuştur. Kolanjit ve kanamanın çok az sayıda hastada görülmesi nedeniyle Papillotomi teknikleri ile ilgili bulgular pankreatit komplikasyonu üzerinden tartışılmıştır.

ERKP sonrası, komplikasyon olmayan vakalarda da geçici pankreas enzim yükselmesi sık görülen bir durumdur. Literatürde ERKP sonrası asemptomatik hiperamilazemi sıklığı %25-75 arasında bildirilmektedir (15,45,47). Wozniak ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada bu oran, tanısal ERKP sonrası %25, terapötik ERKP sonrası ise %60 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da işlemden 12-24 saat sonra, komplikasyon olmayan hastaların %37,74'ünde amilaz, %45,91'inde ise lipaz, pankreatitli hastalardakinden anlamlı olarak daha düşük olmak üzere normalin üst sınırından daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. İşlem sonrası tek başına enzim yüksekliği olması pankreatit tanısı için yeterli değildir. ERKP ile ilişkili pankreatit, işlemden sonraki 24 saat içerisinde serum amilaz seviyesinde normalin üst sınırının 3 veya daha fazla katı artmasıyla birlikte yeni başlayan veya kötüleşen karın ağrısı olması ve bu durumun en az 2 gün hospitalizasyon gerektirmesi olarak tanımlanmaktadır (18). Pankreatit hastaların çoğunda hafif veya orta derecede olmakta ve semptomlarda hızlı düzelme görülmektedir, ancak %30'a varan oranlarda ciddi pankreatit geliştiğini bildirilen çalışmalar da mevcuttur (46-48). Çalışmamızda 18 ERKP ile ilişkili pankreatit hastasının sadece 1'inde (%5,5) ciddi pankreatit görüldü.

ERKP sonrası pankreatit gelişiminden, pankreas kanalına yapılan girişimlere bağlı mekanik hasar, fazla injeksiyon nedeniyle oluşabilecek hidrostatik hasar ve kontrast maddeye bağlı allerjik veya kimyasal hasar gibi çeşitli faktörler tek başına veya kombine olarak sorumlu olabilir (49). Pankreatit gelişimi için genel olarak bildirilen risk faktörleri, genç yaş, kadın cinsiyet, safra kanalını kanülasyonda zorluk, pankreatik sfinkterotomi, papiller balon dilatasyonu, daha önceden ERKP sonrası pankreatit öyküsü ve Oddi sfinkter disfonksiyonudur (14,17,50). Ito ve ark. (49), bu faktörlere ek olarak sfinkterotomi yapılmaksızın biliyer stent yerleştirilmesinin de ERKP sonrası pankreatit için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sfinkterotomi tekniklerine göre komplikasyon varlığına bakıldığında, grup 1 olarak adlandırılan konvansiyonel teknikler ile sfinkterotomi yapılan 76 hastanın 7'sinde (%9,2) komplikasyon gelişirken, grup 2 olarak adlandırılan iğne uçlu kullanmadan, standart sfinkterotomlar ile ön kesi sfinkterotomi yapılan 75 hastanın 7'sinde (%9,3) ve Grup 3 olarak adlandırılan iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesi sfinkterotomi yapılan 34 hastanın 12'sinde (%35,3) komplikasyon geliştiği görüldü. 3. grupta komplikasyon gelişimi daha fazla orandaydı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Grup 1 ve grup 2 arasında komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Loperdifo S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada önkesili yöntemler komplikasyon gelişimini arttırdığını tespit etmişlerdir (16). Yine Masci E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada önkesili tekniklerin komplikasyon gelişimini arttırdığını tespit etmişler ve bunun yanında pankreasa opak injeksiyonu, dilate olmayan safra yolları ve yıllık 200'den az ERKP yapılan küçük merkezde ERKP yapılmasının komplikasyon gelişimini arttırdığını bildirmişlerdir (17). Bunlar nispeten eski çalışmalardır. Endoskopi teknik ve ekipmanlarının gelişimi ile daha yakın dönemde yapılan çalışmalardan Kaffes AJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada önkesili tekniklerin konvansiyonel yöntemler kadar güvenli olduğu ve kanulizasyon başarılarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (51). 6 randomize çalışmanın meta-analizinin yapıldığı Cennamo V ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken dönemde önkesi yapılan hastalar ile konvansiyonel yöntemde ısrar edilen hastaların karşılaştırıldığı çalışmaların analizi yapılmış ve önkesili tekniklerin komplikasyon açısından daha güvenli olduğu tespit edilmiştir (52). Bizim çalışmamızdaki istatistiksel veriye göre iğne uçlu sfinkterotom ile önkesi

yapılmasının komplikasyon gelişimini arttırdığı düşünülebilir. Ancak pankreatit gelişiminde sfinkterotomi tekniği dışında bir çok etkenin rol oynaması nedeniyle tek başına iğne uçlu sfinkterotomi tekniğinin komplikasyon oranını arttırdığını söylemek doğru değildir. Kanulizasyon zorluğu, pankreatik kanulizasyon ve pankreatik opak injeksiyonlarının da komplikasyon gelişimi üzerine etkileri çalışmamızda değerlendirildi.

Çalışmamızda basit kanulizasyon yapılan (5 ve 5'in altında deneme ile) 71 hastanın 1'inde (%1.4) komplikasyon gelişirken, orta zorlukta kanulizasyonda (6-14 deneme) 60 hastanın 9'unda (%15) ve zor kanulizasyon grubunda (>14 deneme) 54 hastanın 16'sında (%29,6) komplikasyon gelişti. Bu sonuç kanulizasyon deneme sayısı arttıkça komplikasyon gelişimin arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler nitelikte olan Freeman ML ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada zorlu kanulizasyonun komplikasyon gelişimini arttırdığını ve odds oranının 3,4 olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca oddi disfonksiyonu, daha önceden ERKP sonrası pankreatit öyküsü olması, kadın cinsiyet ve pankreatik opak injeksiyonu da komplikasyon gelişimini arttıran diğer faktörler olarak tespit edilmiştir (14).

Tüm hastalarda ve ayrıca komplikasyon gelişen hastalarda kanulizasyon deneme sayıları ve sfinkterotomi tekniklerine göre gruplar karşılaştırıldı. Tüm hastalara bakıldığında konvansiyonel yöntemle kanulizasyon yapılan (grup 1) 76 hastanın kanulizasyon deneme sayısı ortalaması 6,38 iken, grup 2'de (standart sfinkterotom ile ön kesi yapılan) bu sayı 10,23 ve grup 3'te (iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesi) 18,21 tespit edildi. Gruplar ikişer ikişer karşılaştırıldığında ve 3 grup birlikte karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi. Çalışmanın randomizasyonundan dolayı grup 1'den 3'e doğru kanulizasyon deneme sayılarının artacağı zaten beklenmekteydi. Sadece komplikasyon gelişen hastalarda bu sayılara bakıldığı zaman ise grup 1'de komplikasyon gelişen 7 hastada kanulizasyon deneme sayısı ortalaması 14,57, grup 2'de komplikasyon gelişen 7 hastanın deneme sayısı ortalaması 13,7 ve grup 3'de komplikasyon gelişen 12 hastanın deneme sayısı ortalaması 19,33 tespit edildi. Grup 1 ve 2 arasında ve grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptandı. Bu veri konvansiyonel yöntemde ısrar edilen ve fazla miktarda

deneme yapılan hastalar da da komplikasyon gelişiminin sfinkterotomi tekniğinden bağımsız olarak arttığını düşündürmektedir. Tüm hastalarda konvansiyonel yöntemlerle kanulizasyon deneme sayısı ortalaması 6.38 iken, komplikasyon gelişen ve konvansiyonel yöntemle sfinkterotomi yapılan hastalarda 14,57 tespit edilmiştir. Tüm hastalarda grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken komplikasyon gelişen hastalarda bu farkın ortadan kalktığı görülmüştür. Cennamo V ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz sonuçlarında erken dönemde önkesili tekniklerin kullanımının, konvansiyonel yöntemlerde ısrar edilmesine oranla daha düşük komplikasyon riskinin olduğu tespit edilmiştir (52). Çalışmamızda standart sfinkterotom ile ön kesi yapılan grupta (grup 2) hem komplikasyon gelişen, hem de komplikasyon gelişmeyen hastalarda kanulizasyon deneme sayılarının iğne uçlu sfinkterotom kullanılan gruba göre anlamlı ölçüde az olduğu görülmüştür. Halbuki grup 1 ve grup 3 arasında komplikasyonsuz hastalarda görülen fark, komplikasyon gelişen hastalarda ortadan kalkmıştır. Bu nedenle bu sonuç konvansiyonel yöntemlerde ısrar etmektense standart sfinkterotom ile ön kesili yöntemlere erken dönemde geçmenin daha düşük komplikasyon riski ile ilişkili olabileceğini öngörmektedir.

Pankreas kanalına guide ilerletilmesi mekanik hasar ile pankreatit gelişiminde rol oynamaktadır. Çalışmamızda pankreatik kanulizasyon yapılmayan 106 hastanın 6'sında (%5,5) komplikasyon gelişirken, pankreatik kanulizasyon yapılan 79 hastanın 20'sinde (%25,3) komplikasyon gelişmiştir. Lee TH ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada kasıtsız olarak yapılan pankreatik kanulizasyonların, pankreatit gelişiminde rol oynadığını belirtmişlerdir (53). Bizim verilerimiz de bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Pankreatik opak injeksiyonu varlığı ile komplikasyon gelişimi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Pankreatik kanala opak injeksiyonu yapılmayan 134 hastanın 10'unda (%7,5) komplikasyon gelişirken, opak injeksiyonu yapılan 51 hastanın 16'sında (%31,4) komplikasyon gelişmiştir. İnjektion ile oluşturulan hidrostatik hasar ve opak maddeye bağlı alerjik ve kimyasal hasar bu oran artışında rol oynuyor olabilir. Freeman ML ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankrasa opak injeksiyonu, zorlu kanulizasyon, sfinkterotomi tekniğinin ön kesili olması ve kadın cinsiyetle beraber risk faktörü olarak tespit edilmiştir (14). Loperdifo S ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreasa opak injeksiyonu, ön kesili yöntem, küçük merkezde ERKP yapılması ve dilate olmayan safra yolları ile birlikte komplikasyon gelişimini arttırdığını tespit etmişlerdi (16).

Çalışmamızda sfinkterotomi tekniği, kanulizasyon zorluğu, pankreatik kanulizasyon ve pankreatik opak injeksiyonu ayrı ayrı komplikasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu bağımsız faktörlerin hangisinin komplikasyon gelişimi üzerinde risk artışı yaptığı araştırmak için multivariate logistik regresyon analizi yapıldı. Pankreasa opak injeksiyonu (Odds oranı:3,220) ve kanulizasyon zorluğu (Odds oranı:3,108) komplikasyon gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edildi. Freeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Pankreasa opak injeksiyonunun odds oranı: 2,7 ve zorlu kanulizasyonun oranı 3,4 tespit etmişlerdi.

Önkesili teknikler Freeman ve arkadaşları ile Masci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda hem tek değişkenli analizde hem de çoklu değişkenli analizde risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktaydı (15,17). Daha sonra yapılan çalışmalardan yine Freeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde risk faktörü iken çoklu değişkenli analizde risk faktörü olmadığı görülmüştür (14). Ayrıca Vandervoort ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tek değişkenli analizde risk faktörü iken çoklu değişkenli analizde risk faktörü olmadığı görülmüştür (34). Pankreasa opak injeksiyonu ise bu çalışmalarda her iki analizde risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (14,15,17,34). Opak injeksiyonunun nasıl pankreatik duktal ve asiner hücre harabiyeti yaptığının mekanizması net bilinmemektedir. Güncel kanıtlar non-iyonik kontrast maddelerin iyonik kontrast maddelere oranla ERKP sonrası pankreatiti önlediğini desteklememektedir (54). Yaygın olarak kabul edilen görüş pankreatik kanalın aşırı doldurulması sonucu olan hidrastatik hasardır. Daha önce Waldron ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeterince pankreasa opak madde verildiğinde bunun böbrekler tarafından süzülüğünü göstermişlerdir (55). Bu gözlemin patofizyolojisi duktal epitelyal ve asiner hasar sonucu, geri akım ile duktal içeriğin hücreler arası alan ve venöz sirkülasyona geçmesidir.

Zorlu kanulizasyon bir çok çalışmada ERKP sonrası komplikasyon açısında risk faktörüdür (14-17,34). Bu gözlemler papilla ve pankreatik sfinkterin tekrarlayan travmalarının pankreatik drenajın bozulması ile pankreatit gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Papillanın kaç kez denenmesi ile pankreatit geliştiği yönünde

verilen sayılar değişkendir. Freeman ve arkadaşlarının yaptığı 2 çalışmada bu değer 6 olarak tespit edilmiştir (14,15). Vandervoort ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 20 deneme sonrası pankreatit geliştiği bildirilmiştir (34). Bizim çalışmada hasta sayısından dolayı böyle bir değer vermek mümkün olmamıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir.

## 6. SONUÇLAR

ERKP potansiyel faydalarına rağmen riskleri olan ve ciddi komplikasyonlara sebep olabilen bir işlemdir. Komplikasyonlardan kaçınmak için en önemli nokta uygun hasta seçimi ve endikasyonun iyi belirlenmesidir. ERKP'nin en sık görülen komplikasyonu pankreatittir. Çoğunlukla hafif ve orta derecede olmakla birlikte, mortaliteyle ilişkili olabilecek derecede ciddi olabilir. Bu nedenle komplikasyonların öngörülebilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir.

Önkesili teknikler genellikle konvansiyonel yöntemleri takiben kullanılan etkili bir yöntemdir. Günümüzde endoskopi teknik ve ekipmanlarının gelişmesiyle ön kesili tekniklerin kullanımı konvansiyonel yöntemler kadar güvenlidir. Konvansiyonel yöntemler ile kanulizasyon da ısrar etmek yerine erken dönemde standart sfinkterotomi ile ön kesi yapmak komplikasyon gelişim riskini düşürmekte ve kanulizasyon deneme sayısını azaltmaktadır. İşlem sırasında gerekli olmadıkça pankreas kanalına opak vermekten ve kılavuz tel ile kanulize etmekten kaçınmak gerekir. İşlem sırasında kanulizasyonu zor olan ve pankreas kanalına opak verilen hastalar komplikasyon açısından daha yakın takip edilmelidir.

## 7. ÖZET

### ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ KOMPLİKASYONLARI GELİŞİMİNDE SFİNKTEROTOMİ TEKNİĞİNİN ÖNEMİ

**Giriş ve Amaç:** Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi safra yolları ve pankreasın benign ve malign hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yer tutan ancak günümüzde daha çok tedavi amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Başta pankreatit olmak üzere birçok komplikasyonla ve nadiren mortalite ile ilişkili olabilir. Oluşabilecek komplikasyonların ve seyrinin önceden öngörülebilmesi riski ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Ön kesi sfinkterotomi, konvansiyonel yöntemlerle kanulizasyon sağlanamadığında kullanılan daha yeni bir tekniktir. Ön kesi sfinkterotomilerin komplikasyon oranını nasıl etkilediğine yönelik çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Çalışmamızda ön kesi sfinkterotomilerin komplikasyon gelişimini arttırıp arttırmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışma için ERKP yapılan 215 hasta prospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasından papillaya ulaşımı engelleyen tümörü olan, mide çıkış yolunda darlığı olan, 18 yaşından küçük, koagülopatisi olan, Bilroth II gastrektomisi olan ve daha önce papillotomi yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 185 hasta çalışmaya alındı. Standart yöntemler (grup 1); opak injeksiyonu yapılarak veya yapılmadan derin biliyer kanulizasyon, kılavuz tel aracılığıyla kanulizasyon olarak tanımlandı. Endoskopistin tercihinine göre bazı hastalarda erken dönemde kılavuz telli çift lümenli kısa ve ya uzun burunlu sfinkterotomlar ile önkesi yapıldı (grup 2) ve bu yöntemlerle 10 dakika boyunca kanulizasyon denendi. 10 dakika boyunca bu iki yöntemle kanulizasyon sağlanamayan hastalarda iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesili yöntemle (grup 3) geçildi. 1-5 deneme; basit, 6-15 deneme; orta ve >15 deneme zor kanulizasyon olarak tanımlandı. Pankreatik kanülasyon ve pankreatik opak injeksiyonu yapıp yapılmadığı not edildi. İşlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonratam kan sayımı, serum amilaz ve lipaz seviyeleri ölçüldü. Hastalar işlem sonrası komplikasyon gelişimi açısından 30 gün boyunca takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 185 hastanın 18'inde (%9,7) pankreatit, 6'sında (%3,2) kolanjit ve 2'sinde kanama (%1,1) olmak üzere toplam 26 hastada (%14)

ERKP sonrası komplikasyon saptandı. Grup 1’de 76 hastanın 7’sinde (%9,2) komplikasyon gelişirken, grup 2’de 75 hastanın 7’sinde (%9,3) ve Grup 3’te 34 hastanın 12’sinde (%35,3) komplikasyon geliştiği görüldü ( $p<0,05$ ). Basit kanulizasyon grubundaki 71 hastanın sadece 1’inde (%1,4) komplikasyon gelişirken orta zorlukta kanulizasyon grubundaki 60 hastanın 9’unda (%15) ve zor kanulizasyon grubundaki 54 hastanın 16’sında (%29,6) ( $p<0,05$ ). Pankreatik kanulizasyon yapılmayan 106 hastanın 6’sında (%5,7) komplikasyon gelişirken, pankreatik kanulizasyon yapılan 79 hastanın 20’sinde komplikasyon geliştiği görüldü ( $p<0,05$ ). Pankreasa opak injeksiyonu yapılmayan 134 hastanın 10’unda (%7,5) komplikasyon gelişirken, opak injeksiyonu yapılan 51 hastanın 16’sında (%31,4) komplikasyon geliştiği görüldü ( $p<0,05$ ). Bu 4 değişken çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde kanulasyon zorluğu (Odds oranı:3,108) ve pankreasa opak injeksiyonu (Odds oranı:3,220) komplikasyon gelişimini arttıran faktörler olarak tespit edildi.

**Sonuçlar:** ERKP sonrası komplikasyon gelişimi açısından zorlu kanulasyon ve pankreasa opak injeksiyonu risk faktörü iken, ön kesi sfinkterotomi teknikleri güvenilir yöntemlerdir. Konvansiyonel yöntemlerde ısrar etmek yerine erken dönemde ön kesili tekniklerin kullanımı işlem sonrası komplikasyon gelişimini azaltmak açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, komplikasyon, pankreatit, ön kesi sfinkterotomi.

## 8. ABSTRACT

### THE SIGNIFICANCE OF THE SPHINCTEROTOMY TECHNIQUES IN THE OCCURANCE OF THE COMPLICATIONS OF ENDOSCOPIC RETROGRAD CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY

**Introduction and Aim:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an important method for diagnosis and treatment of benign and malignant diseases of biliary tract and pancreas. Recently, it has been used mostly for therapeutic interventions. It may be related with some complications, particularly pancreatitis, and rarely with mortality. The prediction of complications and their severity is important to decrease risk and mortality. Precut sphincterotomy is a new technique which is used after conventional methods of biliary cannulation have failed. In previous studies, the frequency of complications in precut technique is not similar. In our study, we aimed to examine if the precut technique increases the complication frequency or not.

**Material and Method:** 215 patients, to whom ERCP was performed, were prospectively evaluated. The patients with obstruction in the gastric outlet, coagulopathies, Billroth II gastrectomy and the ones under the age of 18 and whom had been performed papillotomy before were excluded. 185 patients included to the study were divided in 3 groups due to the cannulation techniques.

Group 1 : Deep biliary cannulation or cannulation by guide wire; with or without opaque injection

Group 2 : Precut technique is performed, using long or short nosed sphincterotomies with guidewire and double-lumen due to the choice of the endoscopist.

Cannulation was being attempted for 10 minutes with these two methods.

Group 3 : If cannulation was not possible with these two techniques in 10 minutes, precut with needle-knife sphincterotomy was done and these patients were included into the group 3.

1-5 attempts were defined simple, 6-15 moderate and more than 15 difficult cannulation. It was noted if cannulation and pancreatic opaque injection was done.

Complete blood count, blood serum amylase and lipase levels were checked before and 12-24 hours after the procedure. The patients were monitored for 30 days for the development of any complications.

**Results:** Complication was seen in 26 (14%) of 185 patients included to the study. The complications seen were pancreatitis in 18 (9,7%) patients, cholangitis in 6 (3,2%) and hemorrhage in 2 (1,1%). The frequency of complication was 9,2% (7 of 76 patients) in group 1, 9,3% (7 of 75 patients) in group 2 and 35,3% (12 of 34 patients) in group 3 respectively ( $p<0.05$ ).

While complication was observed in only 1 of 71 patients (1,4%) in easy cannulation group, the ratio was 15% (9 of 60 patients) in moderate and 29.6% (16 of 54 patients) in difficult cannulation group ( $p<0.05$ ).

If evaluated in terms of pancreatic cannulation existence; the complication rates were 25.3% (20/79 patients) in the group the pancreatic cannulation had done and 5.7% (6/106 patients) not done ( $p<0.05$ ).

While in the group opaque injection into pancreatic duct had done, the complication rate was 31.4% (16/51 patients), it was 7.5% (10/134 patients) in the other group opaque injection had not done ( $p<0.05$ ).

When multivariate analysis was used, it was seen that 2 parameters; the difficulty of cannulation (Odds ratio: 3.108) and opaque injection into pancreatic duct (Odds ratio: 3.220) were correlated with elevation of complication rate among the 4 parameters mentioned above.

**Conclusion:** Difficult cannulation and opaque injection into pancreas are risk factors for the complications after ERCP, while precut technique is safe. So it's recommended to prefer precut method earlier, instead of insisting on conventional techniques, for avoiding the complication risk.

**Key words:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, complication, pancreatitis, precut sphincterotomy.

## 9. KAYNAKLAR

1. Young HS, Keeffe, EB. Complications of gastrointestinal endoscopy. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed, WB Saunders, Philadelphia 1998; 301.
2. Mallory JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 633-7.
3. Cotton PB. Precut papillotomy-a risky technique for experts only. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 578-9.
4. Conio M, Saccomanno S, Aste H, Pugliese V. Precut papillotomy: primum non nocere. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 544.
5. Rabenstein T, Ruppert T, Schneider HT. Benefits and risks of needle-knife papillotomy. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 207-11.
6. Leung JW, Banez VP, Chung SC. Precut (needle knife) papillotomy for impacted common bile duct stone at the ampulla. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 991-3.
7. Foutch PG. A prospective assessment of results for needle-knife papillotomy and standard endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 25-32.
8. Goff JS. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 502-5.
9. Bruins Slot W, Schoeman MN, Disario JA, Wolters F, Tytgat GN, Huibregtse K. Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications. *Endoscopy* 1996; 28: 334-9.
10. Gholson CF, Favrot D. Needle knife papillotomy in a university referral practice. Safety and efficacy of a modified technique. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 177-80.
11. Rabenstein T, Schneider HT, Hahn EG, Ell C. 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen: assessment of the experience in 3498 patients. *Endoscopy* 1998; 30: 194-201.
12. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ Sr et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002 *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 803-9.

13. 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.
14. 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.
15. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PT, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335:909-18.
16. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 1-10.
17. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-23.
18. 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: 383-93.
19. Johnson GK, Geenen JE, Johanson JF, Sherman S, Hogan WJ, Cass O. Evaluation of post-ERCP pancreatitis: potential causes noted during controlled study of differing contrast media. Midwest Pancreaticobiliary Study Group. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 217-22.
20. Sherman S, Hawes RH, Troiano FP, Lehman GA. Pancreatitis following bile duct sphincter of Oddi manometry: utility of the aspirating catheter. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 347-50.
21. George S, Kulkarni AA, Stevens G, Forsmark CE, Draganov P. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 503-8.
22. Sherman S. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 303-5.
23. Ratani RS, Mills TN, Ainley CC, Swain CP. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 43-52.

24. Binmoeller KF, Seifert H, Gerke H, Seitz U, Portis M, Soehendra N. Papillary roof excision using the Erlangen-type pre-cut papillotome to achieve bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 689-95.
25. Finnie IA, Tobin MV, Morris AI, Gilmore IT. Late bleeding after endoscopic sphincterotomy for bile duct calculi. *BMJ* 1991; 302: 1144.
26. Boujaoudé J, Pelletier G, Fritsch J, Choury A, Lefebvre JF, Roche A, et al. Management of clinically relevant bleeding following endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1994; 26: 217-21.
27. Gholson CF, Favrot D, Vickers B, Dies D, Wilder W. Delayed hemorrhage following endoscopic retrograde sphincterotomy for choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 831-4.
28. Vásconez C, Llach J, Bordas JM, Ginès A, Elizalde JI, Mondelo F, et al. Injection treatment of hemorrhage induced by endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1998; 30: 37-9.
29. Ferreira LE, Fatima J, Baron TH. Clinically significant delayed postsphincterotomy bleeding: a twelve year single center experience. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 215-23.
30. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 283-7.
31. Leung JW, Chan FK, Sung JJ, Chung S. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: a study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 550-4.
32. Kim HJ, Kim MH, Kim DI, Lee HJ, Myung SJ, Yoo KS, et al. Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: its efficacy and safety. *Endoscopy* 1999; 31: 431-6.
33. Pierie JP, van Vroonhoven TJ. Obstructive cholangiopathy: are endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillotomy always really necessary?. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1497-9.
34. 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: 652-6.

35. Howard TJ, Tan T, Lehman GA, Sherman S, Madura JA, Fogel E, et al. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery* 1999; 126: 658-63.
36. Stapfer M, Selby RR, Stain SC, Katkhouda N, Parekh D, Jabbour N, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg* 2000; 232: 191-8.
37. Wilkinson ML, Engelman JL, Hanson PJ. Intestinal perforation after ERCP in Billroth II partial gastrectomy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 389-90.
38. Lin LF, Siau CP, Ho KS, Tung JC. ERCP in post-Billroth II gastrectomy patients: emphasis on technique. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 144-8.
39. Feitoza AB, Baron TH. Endoscopy and ERCP in the setting of previous upper GI tract surgery. Part I: reconstruction without alteration of pancreaticobiliary anatomy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 743-9.
40. Ciaccia D, Branch MS, Baillie J. Pneumomediastinum after endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 475-7.
41. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101: 1374-81.
42. Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control* 2008; 36: 592-4.
43. Sherman S. Endoscopic drainage of malignant hilar obstruction: is one biliary stent enough or should we work to place two? *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 681-4.
44. Wozniak B, Wisniewska-Jarosinska M, Drzewoski J. Evaluation of selected parameters of the inflammatory response to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001; 23: 349-55.
45. Kiviniemi H, Juvonen T, Makela J. Acute phase response in patients with uncomplicated and complicated endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *HPB Surgery* 1994; 8: 129-31.
46. Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 435-40.

47. Dickinson R, Davies S. Post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: the role of operative and patient factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 423-8.
48. Sherman S, Lehman GA. ERCP and endoscopic sphincterotomy induced pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 350-67.
49. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, et al. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3855-60.
50. Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, et al. Endoscopic balloon dilatation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127: 1291-9.
51. Kaffes AJ, Sriram PV, Rao GV, Santosh D, Reddy DN. Early institution of pre-cutting for difficult biliary cannulation: a prospective study comparing conventional vs a modified technique. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(5):669-74.
52. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010; 42: 381-8.
53. Lee TH, Park do H, Park JY, Kim EO, Lee YS, Park JH, et al. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 444-9.
54. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and endoscopic biliary sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 87-114.
55. Waldron RL 2nd, Luse SA, Wollowick HE, Seaman WB. Demonstration of a retrograde pancreatic pathway: correlation of roentgenographic and electron microscopic studies. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111: 695-9.