



Significance of C-reactive Protein in the Endoscopic Retrograd Cholangiopancreatography Related Pancreatitis

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Sonrası Pankreatitin Takibinde C-reaktif Proteinin Önemi

ERKP Sonrası Pankreatitte CRP / CRP in the Post-ERCP Pancreatitis

Mete Akin¹, Muhammed Cem Koçkar², Gökhan Aksakal³, Altuğ Şenol²

¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya,

²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta,

³Gastroenteroloji Kliniği, Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karabük, Türkiye

Çalışma 26-30 Eylül 2012 tarihinde Kıbrıs'ta düzenlenen 9. Ulusal Hepatogastroenteroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) başta pankreatit olmak üzere birçok komplikasyona neden olabilir. Komplikasyonların ciddiyetinin öngörülebilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. C-reaktif protein (CRP) bu komplikasyonların öngörülmesi ve ciddiyetinin belirlenmesinde güvenilir ve doğru bilgiler verebilir. Çalışmamızda ERKP uygulanan hastalarımızda CRP seviyelerinin işlem sonrası pankreatitin takibindeki önemi araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma için değişik endikasyonlarla ERKP yapılan 476 hasta retrospektif olarak incelendi. İşlemden önce ve 12-24 saat sonra serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri ölçülmüş olan 136 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar işlem sonrası pankreatit gelişimi ve CRP seviyelerindeki değişiklik açısından değerlendirildi. Ayrıca pankreatit gelişen ve işlemden 36-48 saat sonra serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri de ölçülen 22 hastada, CRP'nin pankreatitin takibi ve ciddiyetini öngörmedeki yeri araştırıldı. Pankreatit hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırıldı. **Bulgular:** 136 hastanın 23'ünde (% 17) ERKP sonrası pankreatit saptandı (9 hastada hafif, 14 hastada orta derecede). İşlemden sonraki 12-24. saatte ortalama CRP seviyeleri (mg/l) komplikasyon olmayanlarda $23,5 \pm 24,18$, pankreatiti olanlarda $59,2 \pm 44,87$ idi ($p<0,05$). Hafif ve orta derecede pankreatiti olanlarda, işlemden 12-24 saat sonraki ortalama CRP seviyesi (mg/l), sırasıyla, $30,8 \pm 14,24$ ve $77,5 \pm 48,66$ ($p<0,05$), 36-48 saat sonraki değerler ise $37,7 \pm 20,73$ ve $84,6 \pm 48,31$ idi ($p<0,05$). ROC eğrisi analizi ile CRP'nin anlamlı cut-off değerleri, 12-24. saat ve 36-48. saat için sırasıyla 41 mg/l ve 45 mg/l olarak bulundu. **Tartışma:** ERKP sonrası serum CRP seviyelerinin takibi, işlem sonrası pankreatit gelişiminin ve ciddiyetinin öngörülmesinde kullanışlı bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi; Pankreatit; C-Reaktif Protein

Abstract

Aim: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) may be related with complications such as pancreatitis. C-reactive protein (CRP) can be provides reliable informations about post-ERCP complications and their severity. In our study, the role of CRP levels in the follow-up post-ERCP pancreatitis was investigated. **Material and Method:** 476 patients, whom performed ERCP for different indications, were retrospectively evaluated. 136 patients with measurement of serum amylase, lipase and CRP levels before and 12-24 hours after the procedure were included the study. Alterations of these parameters in complicated and uncomplicated patients were investigated. The role of CRP in the follow-up and prediction of severity of pancreatitis was investigated in 22 complicated patients with measurement of serum amylase, lipase and CRP levels 36-48 hours after the procedure. Pancreatitis were classified as mild, moderate, or severe. **Results:** Post-ERCP pancreatitis occurred in 23 (17%) patients (9 mild and 14 moderate pancreatitis). The mean CRP levels (mg/l) at 12 to 24 hours were $23,5 \pm 24,18$ in uncomplicated patients, and $59,2 \pm 44,87$ in patients with pancreatitis ($p<0,05$). The mean CRP levels (mg/l) at 12 to 24 hours were $30,8 \pm 14,24$ in mild pancreatitis and $77,5 \pm 48,66$ in moderate pancreatitis ($p<0,05$). The levels, respectively, at 36 to 48 hours were $37,7 \pm 20,73$ and $84,6 \pm 48,31$ ($p<0,05$). In the ROC curve analysis, significant cut-off values of CRP levels at 12 to 24 and 36 to 48 hours were 41 mg/l and 45 mg/l, respectively. **Discussion:** The follow-up of serum CRP levels after ERCP is a useful method for predicting and determining of severity of post-ERCP pancreatitis.

Keywords

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography; Pancreatitis; C-Reactive Protein

DOI: 10.4328/JCAM.3567

Received: 02.05.2015 Accepted: 27.05.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 462-6

Corresponding Author: Mete Akin, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya, Türkiye.

GSM: +905055732010 E-Mail: drmeteakin@hotmail.com

Giriş

ERKP pankreas ve safra yollarının benign ve malign hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yer tutan bir işlemdir. Günümüzde başta manyetik rezonans görüntüleme/manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ve endoskopik ultrasonografi olmak üzere tanı yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle daha ziyade tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

ERKP çeşitli komplikasyonlarla ve nadiren mortalite ile ilişkili olabilen bir işlemdir. En sık görülen komplikasyonu pankreatittir. Literatürde bildirilen ERKP ile ilişkili komplikasyon oranları, komplikasyonların tanımlanmasındaki farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterebilmektedir [1]. Bu komplikasyonların ve seyrin önceden öngörülebilmesi risk ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Bu amaçla en sık görülen ve en önemli komplikasyonlardan olan pankreatitin öngörülebilmesi için bazı biyokimyasal belirteçler araştırılmıştır. Serum ve idrarda amilaz ve tripsinojen-2 seviyeleri ERKP sonrası pankreatit gelişimi ile korele bulunmuştur [2]. Serum lipaz seviyesi pankreatik hasarı göstermede amilaz seviyesinden daha duyarlı bir göstergedir [3]. C-reaktif protein (CRP) hepatositlerden salınan bir akut faz proteindir ve doku hasarı ile infeksiyöz komplikasyonlar hakkında fikir verebilir [4]. ERKP sonrası pankreatitin öngörülmesi ve ciddiyetinin belirlenmesinde de güvenilir ve doğru bilgiler verir ancak en çok 24-48. saatte faydalı olmaktadır.

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, safra yolları ve/veya pankreas hastalıkları nedeniyle ERKP uygulanan hastalarımızda, CRP seviyelerinin işlem sonrası pankreatitin takibi ve ciddiyetini öngörmedeki yeri ve öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastaların Seçimi: Çalışma için, pankreas ve/veya safra yolları hastalıkları nedeniyle ERKP yapılan 476 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasından işlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonra serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri ölçülmüş olan 196 hasta belirlendi. Son bir ay içerisinde ERKP uygulanmış olan 3 hasta ile işlem öncesi kolanjiti ve/veya pankreatiti olan 57 hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak toplam 136 hastada işlem sonrası komplikasyon gelişimi ve serum amilaz, lipaz ve CRP seviyelerinin takibi değerlendirildi. Pankreatit geliştiği tespit edilen ve işlemden 36-48 saat sonraki serum amilaz, lipaz ve CRP seviyeleri de değerlendirmeye alınan 22 hastada, CRP'nin pankreatitin takibi ve ciddiyetini belirlemedeki önemi araştırıldı.

ERKP Prosedürü: ERKP işlemi Fujinon ED-450XT5 (Tokyo, Japan) marka duodenoskop kullanılarak floroskopi eşliğinde gerçekleştirilmiştir. İşlem öncesi her hastaya profilaksi amacıyla seftriakson 1 g, sedasyon amacıyla midazolam ve barsak kasılmalarını azaltmak amacıyla hiyosin N-metil bromür intravenöz uygulanmıştır.

Laboratuvar Testleri: Serum amilaz ve lipaz aktiviteleri Olympus AU 2700 (Mishima Olympus Co. Ltd, Japan) otomatik analizöründe, spektrofotometrik yöntemle, referans aralığı amilaz için < 100 U/L, lipaz için < 67 U/L olacak şekilde çalışılmıştır. CRP ölçümleri Delta cihazında (Rome, Italy), ticari marka kitler (Radim Spa, Italy) kullanılarak nefelometrik yöntemle, referans aralığı < 6 mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

ERKP Sonrası Pankreatitin Tanımı ve Sınıflandırılması: Pankre-

atit, Cotton ve ark.'nın [5] bildirdiklerine uygun olarak aşağıdaki şekilde tanımlandı ve sınıflandırıldı.

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. Planlanan hastanede kalış süresinin 2-3 gün uzaması hafif, 4-10 gün uzaması orta, 10 günden fazla uzaması ve hemorajik pankreatit, flegmon, psödo-kist, cerrahi veya perükten drenaj gerektiren durum ciddi pankreatit olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz: Veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) şeklinde sunuldu. Gruplar arası kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare veya kesin Fisher testleri kullanıldı. Gruplar arası korelasyon varlığı Pearson korelasyon analiziyle araştırıldı. Serum CRP değerlerinin pankreatitin şiddetini öngörmeye tanınal karar verdirici özellikleri ve cut-off değerleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. İstatistik değerlendirme SPSS for Windows 11.0 programıyla gerçekleştirildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 136 hastanın 76'sı kadın 60'ı erkek olup yaş ortalaması $62,6 \pm 16,89$ yıl idi. Hastaların ERKP tanıları tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hastaların ERKP tanıları

Tanı	n	%
Koledokolityazis	68	50
Kolanjiyosellüler kanser	15	11
Koledokolityazis ve oddi fibrozisi	12	9
Koledokolityazis ve koledokta darlık	8	6
Koledokta benign darlık	7	5
Pankreas kanseri	6	4
Safra kaçağı	6	4
Safra yolları ile ilişkili karaciğer kisti	3	2,5
Koledokolityazis ve sklerozan kolanjit	3	2,5
Oddi fibrozisi	3	2,5
Koledokta fasiola	2	1,25
Kronik pankreatit	1	0,75
Safra kesesi kanseri	1	0,75
Sklerozan kolanjit	1	0,75
Toplam	136	100

Çalışmaya alınan 136 hastanın 23'ünde (% 17) pankreatit, 2'sinde (% 1,25) kolanjit ve 1'inde kanama (% 0,75) olmak üzere toplam 26 hastada (% 19) ERKP sonrası komplikasyon saptanmıştır. Bunların 9'unda (% 39) hafif, 14'ünde (% 61) orta derecede pankreatit ve 1 hastada hafif, 1 hastada ise orta derecede kolanjit tespit edildi. Kardiyovasküler riskler ve derin ven trombozu nedeniyle işlem sonrası erken dönemde antikoagulan kullanılması gereken bir hastada ise ciddi derecede kanama görülmüştü (Tablo 2).

Çalışmaya alınan tüm hastalarda işlem öncesinde ve işlemden 12-24 saat sonra CRP, amilaz ve lipaz ölçümleri gerçekleştirilmiştir. İşlemden 36-48 saat sonra ise pankreatit gelişmelerinin 22'sinde bu ölçümler mevcutken komplikasyon gelişmeyen-

Tablo 2. Komplikasyonların türü ve derecesine göre hasta sayıları

	Hafif	Orta	Ciddi	Toplam
Pankreatit	9	14	-	23
Kolanjit	1	1	-	2
Kanama	-	-	1	1
Toplam	10	15	1	26

lerin sadece 2'sinde CRP, 7'sinde ise amilaz ve lipaz seviyeleri-ne bakılmıştı.

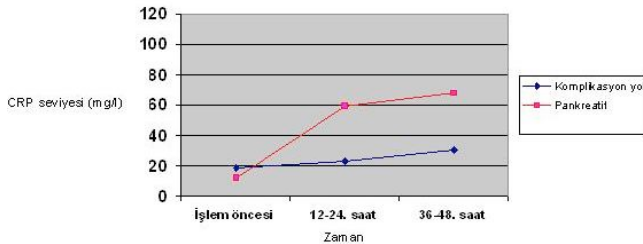
İşlem öncesi ortalama CRP seviyesi, komplikasyon olmayan hastalarda $18,8 \pm 18,86$ mg/l iken pankreatiti olan hastalarda $11,8 \pm 9,79$ mg/l saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Bu bulguya göre işlem öncesi CRP seviyesinin pankreatiti öngörmeye anlamlı olmadığı bulundu. İşlemden 12-24 saat sonraki ortalama CRP seviyesi, komplikasyon olmayanlarda $23,5 \pm 24,18$ mg/l, pankreatiti olanlarda ise $59,2 \pm 44,87$ mg/l saptandı. Pankreatit grubunda 12-24. saat CRP seviyesi komplikasyon olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İşlemden 36-48 saat sonraki ortalama CRP seviyesi, komplikasyon olmayanlarda $31,0 \pm 33,94$ mg/l, pankreatiti olanlarda $68,2 \pm 46,22$ mg/l olarak bulunmuştu. Komplikasyon olmayan grupta 36-48. saatte sadece 2 hastada CRP seviyesi ölçülmüş olduğu için aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

Tablo 3. Komplikasyonu olmayanlar ile pankreatiti olanların işlem öncesi ve işlemden 12-24 saat sonraki CRP seviyelerinin karşılaştırılması

CRP (mg/l)	Komplikasyon olmayanlar	Pankreatit	p değeri
İşlem öncesi	$18,8 \pm 18,86$	$11,8 \pm 9,79$	$>0,05$
12-24. saat	$23,5 \pm 24,18$	$59,2 \pm 44,87$	$<0,05$

Komplikasyonsuz hastalardaki ve pankreatiti olanlardaki CRP seyri şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Komplikasyonsuz hastalar ile pankreatiti olanlardaki CRP seyri

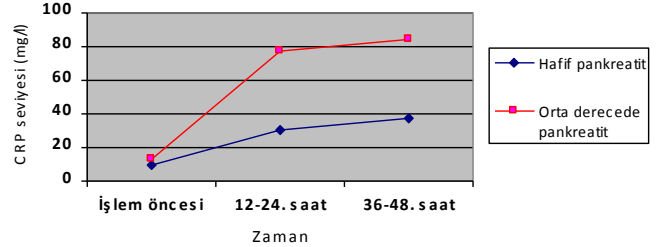


ERKP sonrası pankreatiti olan hastalar, kendi aralarında pankreatitin ciddiyetine göre de işlem öncesi, işlemden 12-24 saat ve 36-48 sonraki CRP seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Hafif pankreatiti olanlarda ortalama CRP seviyesi, işlem öncesi $9,7 \pm 6,87$ mg/l iken, orta derecede pankreatiti olanlarda $13,1 \pm 11,33$ mg/l bulundu ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İşlemden 12-24 saat sonraki ortalama CRP seviyesi ise, hafif pankreatiti olanlarda $30,8 \pm 14,24$ mg/l, orta derecede pankreatiti olanlarda ise $77,5 \pm 48,66$ mg/l idi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). İşlemden 36-48 saat sonra ortalama CRP seviyesi, hafif pankreatiti olanlarda $37,7 \pm 20,73$ mg/l, orta derecede pankreatiti olanlarda $84,6 \pm 48,31$ mg/l bulundu ve burada da farklılık anlamlı düzeydeydi ($p<0,05$) (Tablo 4). Hafif ve orta derecede pankreatiti olanların CRP seyirleri şekil

Tablo 4. Hafif ve orta derecede pankreatiti olanların, işlem öncesi ve işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP seviyelerinin karşılaştırılması

CRP (mg/l)	Hafif pankreatit	Orta derece pankreatit	p değeri
İşlem öncesi	$9,7 \pm 6,87$	$13,1 \pm 11,33$	$>0,05$
12-24. saat	$30,8 \pm 14,24$	$77,5 \pm 48,66$	$<0,05$
36-48. saat	$37,7 \pm 20,73$	$84,6 \pm 48,31$	$<0,05$

Şekil 2. Hafif ve orta derecede pankreatitli hastaların CRP seyirleri



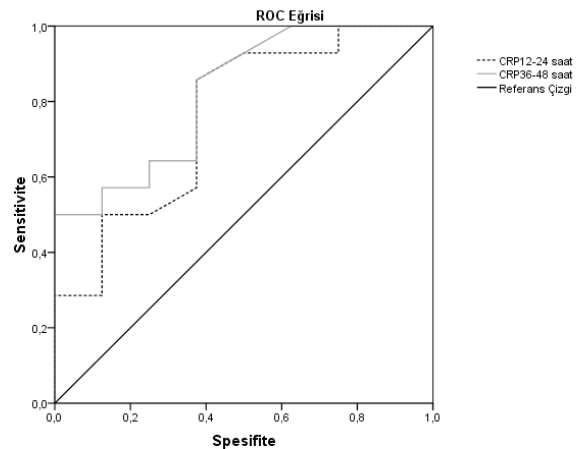
2'de gösterilmiştir.

ROC eğrisi analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda 12-24. saat serum CRP değerlerinin pankreatitin derecesini öngörmeye tanınal değeri olduğu görüldü ve 12-24. saat CRP için cut-off değeri 41 mg/l olarak bulundu (AUC: 0.759, %95 GA:0.542-0.976, $p=0.048$). Yine 24-48. saat serum CRP değerlerinin de pankreatitin derecesini öngörmeye tanınal değeri olduğu görüldü ve 36-48. saat CRP için cut-off değeri 45 mg/l olarak bulundu (AUC: 0.821, %95 GA:0.641-1.002, $p=0.014$). Bu değerler için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler tablo 5'de, ROC eğrisi şekil 3'de verilmiştir. Yine bu cut-off

Tablo 5. Pankreatitin derecesini öngörmeye 12-24 ve 36-48. saat CRP cut-off değerleri için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler

CRP (Sınır değeri)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
12-24. saat (>41 mg/l)	80,0	70,0	80,0	70,0
36-48. saat (>45 mg/l)	80,0	71,4	85,7	62,5

Şekil 3. İşlem sonrası 12-24. saat ve 36-48. saat CRP seviyelerinin ROC eğrisi



değerleri baz alınarak hafif veya orta şiddette pankreatit gelişen hastalar karşılaştırıldığında hem 12-24. saat hem de 36-48. saat serum CRP seviyeleri arasında yaş, cinsiyet ve ERKP

tanıları açısından anlamlı farklılık yoktu (12-24. saat için sırasıyla $p=0.704$, $p=0.272$, $p=0.742$ ve 24-48. saat için sırasıyla $p=0.678$, $p=0.330$, $p=0.844$).

İşlemden 12-24 saat sonra, çalışmaya alınan 136 hastanın 63'ünde (% 46) amilaz, 51'inde (% 38) ise lipaz seviyeleri, ERKP sonrası pankreatit olmadığı halde normalin üst sınırından daha fazla yükselmiş olarak saptandı. Ancak bu artış pankreatit gelişen hastalardakine oranla anlamlı olarak daha düşüktü. Bu hastalardaki ortalama amilaz seviyesi $227,3 \pm 323,24$ U/L, lipaz seviyesi ise $216,1 \pm 350,93$ U/L idi.

Tartışma

ERKP, morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilecek çeşitli komplikasyonların görülebildiği bir işlemdir. ERKP sonrası, komplikasyon olmayan vakalarda da geçici pankreas enzim yükselmesi sık görülen bir durumdur. Literatürde ERKP sonrası asemptomatik hiperamilazemi sıklığı % 25-75 arasında bildirilmektedir [6-8]. Wozniak ve ark.'nın [9] yaptığı çalışmada bu oran, tanısız ERKP sonrası % 25, terapötik ERKP sonrası ise % 60 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da işlemden 12-24 saat sonra, komplikasyon olmayan hastaların % 46'sında amilaz, % 38'inde ise lipaz, pankreatitli hastalardakinden anlamlı olarak daha düşük olmak üzere normalin üst sınırından daha yüksek seviyelerde saptanmıştır.

Pankreatit ERKP'nin en sık görülen komplikasyonudur. ERKP sonrası pankreatit sıklığı, çalışma dizaynlarına göre farklılık gösterebilmekle birlikte genellikle % 1-7 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir [6,10,11]. Ancak bazı prospektif çalışmalarda % 11-23 arasında değişen daha yüksek oranlar da bildirilmiştir [7,9,12]. Pankreatit hastaların çoğunda hafif veya orta derecede olmakta ve semptomlarda hızlı düzelme görülmektedir, ancak % 30'a varan oranlarda ciddi pankreatit geliştiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [8,12,13]. Çalışmamızda ERKP sonrası pankreatit % 17 oranında bulundu. Bu da hastaların % 39'unda hafif, % 61'inde ise orta derecedeydi, ciddi pankreatit görülmedi.

Akut pankreatitte gelişen akut faz reaksiyonunda, akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonunda artış olmaktadır. Major insan akut faz proteinleri, CRP, alfa-1-antitripsin, alfa-1-asit glukoprotein, fibrinojen ve haptoglobindir. İnterlökin (İL)-6, İL-8, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama gibi sitokinlerin bu akut faz reaktanlarının oluşumunu indüklediği gösterilmiştir [14]. Ancak bunlar içerisinde hepatositlerde akut faz proteini sentezinin ana uyarıcısı İL-6'dır [15]. Bu endojen inflamatuvar mediyatörler akut pankreatit patogenezinde de önemli rol oynarlar. İnflamasyon pankreastan salınan sindirim enzimlerinin patogenezinde ve komplikasyon gelişiminde anahtar role sahip olduğu düşünülmekteyken son dönemlerde yapılan çalışmalarda asıl olarak aktive lökositlerden salınan bu inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin sorumlu olduğu bulunmuştur. Bunlardan en göze çarpanları, CRP, İL-6, İL-8, fosfolipaz A2, tripsinojen aktivasyon peptid gibi mediyatörlerdir [14-16]. Yapılan çalışmalarda ERKP sonrası gelişen pankreatitin, akut pankreatitli hastalarda sitokinlerle uyarılan bu akut faz yanıtının araştırılması için iyi bir model olduğu gösterilmiştir [9,12,17].

ERKP sonrası komplikasyon gelişmese bile, hastalarda hafif bir inflamatuvar yanıt gözlenebilir. Wozniak ve ark.'nın [9] 40 hastayı içeren ve ERKP'ye inflamatuvar yanıtı araştırdıkları çalış-

malarında İL-6 ile korele olarak CRP seviyelerinin komplikasyon olmayan hastalarda da, işlemden 24 saat sonra işlem öncesi-ne oranla artış gösterdiği ve pik seviyeye 48 saat sonra ulaştığı bulunmuştur. Bu artış terapötik amaçlı ERKP yapılan grupta tanısız amaçlı işlem yapılanlara oranla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Dolayısıyla işlem sonrası CRP konsantrasyonunun, işlemin ne kadar invaziv yapıldığına ve gelişen inflamatuvar yanıtın büyüklüğüne bağlı olarak artış gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda da bu bulgular ile uyumlu olarak, komplikasyon gelişmeyen hastalarımızda da, CRP konsantrasyonlarında işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonra yapılan ölçümlerde işlem öncesine göre artış olduğu ancak bu artışın komplikasyon gelişen hastalardan anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak ERKP'nin komplikasyon olmasa da CRP yanıtında hafif bir artışa yol açtığı söylenebilir. Ancak bu artış komplikasyon gelişen hastalardaki kadar olmamaktadır.

Messman ve ark. [17] çeşitli endikasyonlarla ERKP yapılan 70 hastayı prospektif olarak değerlendirmişler ve 9 hastada (% 12,9) pankreatit geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada pankreatit gelişen tüm hastalarda, işlem sonrası İL-6, CRP, amilaz ve lipaz seviyelerinin komplikasyon olmayanlara oranla anlamlı oranda arttığı, TNF- α seviyesinde ise anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur. Pankreatit gelişen hastalarda amilaz ve lipaz seviyesinin 1. saatten itibaren artmaya başladığı, pik seviyeye ise 4-12. saatlerde ulaştığı bildirilmiştir. Bu hastalarda İL-6 pik seviyelerinin işlemden 24-48 saat sonra, CRP pik seviyelerinin ise bunu takiben 48-72 saat sonra saptandığı gösterilmiş ve aralarında anlamlı korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. İL-6 salınımı tespit edilen her hastada CRP artışının olmadığı ancak pankreatit gelişen her hastada İL-6 artışını takiben CRP'nin de anlamlı artış gösterdiği bulunmuştur. Bu durum, komplikasyon gelişmeyenlerdeki İL-6 artışının CRP sentezini uyaracak düzeyde olmaması ile açıklanmıştır.

Oezcuuemez-Porsch ve ark.'nın [18] bildirdiği, ERKP uygulanan 94 hastayı içeren çalışmalarında 20 hastada (% 21) ERKP sonrası pankreatit geliştiği bulunmuş ve bu hastalarda lipazın 6. saatte, İL-6'nın 48. saatte, CRP'nin ise 72. saatte pik seviyelere ulaştığı saptanmıştır. Bu hastalarda CRP seviyelerinde ilk 6 saatte artış saptanmamış ancak 2-4. günler arasında anlamlı ve kararlı artış eğilimi olduğu gösterilmiştir. Ek olarak pik İL-6 ve İL-10 seviyelerinin ağrı skoru ve işlem süresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu iki İL'nin ERKP sonrası hastaların izleminde kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada pankreatitin derecesine göre sınıflama yapılmamış ve veriler buna göre ayrıca değerlendirilmemiştir.

Kiviniemi ve ark.'nın [7] komplikasyon olan ve olmayan ERKP hastalarında CRP yanıtını araştırdıkları çalışmalarında pankreatit gelişen hastalarda CRP'nin işlemin ikinci gününde artmaya başladığını ve en üst düzeye işlemden 48 saat sonra ulaştığını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, fulminan seyirli pankreatit gelişen ve operasyon gereken iki hastada, CRP artışı daha hafif seyirli pankreatit gelişen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, ERKP sonrası pankreatit şüphesi olan hastalarda CRP takibinin, hastalık seyri ve derecesinin değerlendirilmesi açısından oldukça kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada amilaz ve lipaz seviyelerindeki artış ile CRP seviyesi arasında anlamlı korelasyon bulunmamış dolayısıyla CRP'nin

enzim salınımı için iyi bir indikatör olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da işlem sonrası CRP seviyeleri ile amilaz ve lipaz seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamış ve bu durumun pik seviyeye ulaşma zamanlarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kaw ve Singh'in [12] yaptığı başka bir çalışmada, hastalar çalışmamızdakine benzer şekilde pankreatitin derecesine göre sınıflandırılmış ve sonuç olarak ERKP sonrası pankreatit gelişen 20 hastada, işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonra serum İL-6 ve CRP seviyelerinde, pankreatitin şiddeti ile doğru orantılı olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da CRP'nin en yüksek seviyelere işlemden 36-48 saat sonra ulaştığı bulunmuştur. Araştırmacılar, CRP'nin pankreatitin ciddiyetini öngörmeye oldukça doğru ve kullanışlı ancak geç bir gösterge olduğu belirtmişlerdir.

Hastalarımızda literatürde verilen bilgiler ile uyumlu olarak, CRP seviyelerinin işlemden 12-24 ve 36-48 saat sonra yapılan ölçümlerde, ERKP sonrası pankreatiti olanlarda komplikasyon olmayanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da en yüksek CRP seviyeleri 36-48 saatlerde tespit edilmiştir. İşlem sonrası gelişen pankreatitin derecesine göre yapılan karşılaştırmalarda, 12-24 ve 36-48 saat sonraki CRP seviyeleri, orta derecede pankreatiti olanlarda hafif derecede pankreatiti olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CRP seviyeleri arasında hastaların yaş, cinsiyet ve ERKP tanıları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda ayrıca pankreatitin derecesini öngörmeye 12-24 ve 36-48. Saatler için CRP'nin cut-off değerleri hesaplanmış ve sırasıyla 41 mg/l ve 45 mg/l olarak bulunmuştur. Ölçüm yöntemlerine göre CRP'nin normal değer aralıkları değişebilir. Ancak çalışmamızdakine benzer yöntemle CRP ölçülüyorsa ve hastalarda işlemden sonraki 12-24. saatlerde >41 mg/l, 36-48. saatlerde >45 mg/l olarak saptanıyorsa bu hastalarda pankreatitin daha şiddetli seyredebileceği öngörülebilir.

Sonuç olarak, ERKP potansiyel faydalarına rağmen riskleri olan ve başta pankreatit olmak üzere ciddi komplikasyonlara sebep olabilen bir işlemdir. Komplikasyonlardan kaçınmak için en önemli nokta uygun hasta seçimi ve endikasyonun iyi belirlenmesidir. Pankreatit çoğunlukla hafif ve orta derecede olmakla birlikte, mortaliteyle ilişkili olabilecek derecede ciddi olabilir. CRP, ucuz ve yaygın klinik kullanım için uygun bir testtir. ERKP sonrası CRP seviyelerinin takibi, pankreatit gelişimi ve ciddiyetini öngörmeye oldukça kullanışlıdır. Geç bir belirteçtir ancak hastaların izleminde önemli prognostik bilgi sağlar. Bu durum, hastaların ERKP sonrası erken dönemde taburcu edilmesi veya yakın takip ve tedaviye devam edilmesi kararına yol göstermesi açısından da önemlidir. ERKP sonrası daha erken saatlerde bazı sitokin seviyelerinin ölçümlerinin yapılmasıyla, işlem sonrası pankreatit gelişimi ve ciddiyetinin daha önceden öngörülebilirliğine dair prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003;57(6):633-8.
- Sultan S, Baillie J. What are the predictors of post-ERCP pancreatitis, and how useful are they? *J Pancreas* 2002;3(6):188-94.
- Fjosne U, Waldum HL, Romslo I, Kleveland PM, Johnsen H, Engebretsen HF. Amylase, pancreatic isoamylase and lipase in serum before and after endoscopic pancreatography. *Acta Med Scand* 1986;219(3):301-4.
- Gewarz H, Carolyn M, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1982;27:345-72.
- 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(3):383-93.
- 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(13):909-18.
- Kiviniemi H, Juvenon T, Makela J. Acute phase response in patients with uncomplicated and complicated endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *HPB Surgery* 1994;8(2):129-31.
- Dickinson R, Davies S. Post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: the role of operative and patient factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(5):423-8.
- Wozniak B, Wisniewska-Jarosinska M, Drzewoski J. Evaluation of selected parameters of the inflammatory response to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001;23(4):349-55.
- 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(4):425-34.
- 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(2):417-23.
- Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54(4):435-40.
- Sherman S, Lehman GA. ERCP and endoscopic sphincterotomy induced pancreatitis. *Pancreas* 1991;6(3):350-67.
- Gross V, Leser HG, Heinisch A, Scholmerich J. Inflammatory mediators, and cytokines-new aspects of pathophysiology and assesment of severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1993;40(6):522-30.
- Leser H-G, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, et al. Elevation of interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991;101(3):782-5.
- Mayer AD, Macmahon MJ, Bowen M, Cooper EH. C-reactive protein: an aid to assesment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 1989;37(2):207-11.
- Messmann H, Vogt W, Holstege A, Lock G, Heinisch A, von Fürstenberg A, et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40(1):80-5.
- Oezcuemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43(8):1763-9.

How to cite this article:

Akın M, Koçkar MC, Aksakal G, Şenol A. Significance of C-reactive Protein in the Endoscopic Retrograd Cholangiopancreatography Related Pancreatitis. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 4): 462-6.