

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOSKOPIK RETROGRAD
KOLANJİOPANKREATOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA
İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DİNAMİK TİYOL DİSÜLFİD
DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR.YUSUF AVCI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOSKOPIK RETROGRAD
KOLANJİOPANKREATOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA
İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DİNAMİK TİYOL DİSÜLFİD
DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR.YUSUF AVCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman:DR.ÖĞR.ÜYESİ MEHMET ASIL

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İhtisas hayatım boyunca şahsıma sabırlarını esirgemeyen, bilimselliğini ve insanlığını örnek aldığım tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi MEHMET ASIL 'a teşekkür ederim.

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan annem, babam, eşim, oğlum ve kızıma teşekkür ederim.

ÖZET

ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI DİNAMİK TİYOL DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Reaktif oksijen ürünleri (ROS) aerobik hücrelerde fizyolojik koşullarda sürekli üretilmektedir. Reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimi intrinsik antioksidan savunmasının üzerine çıktığında oksidatif stres meydana gelmektedir. Oksidatif stresin birçok hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Fizyolojik koşullarda ROS etkileri çeşitli antioksidan sistemler tarafından dengelenmektedir. Bu antioksidan sistemler arasında en önemlilerinden birini intraselüler ve ekstraselüler tiyoller oluşturmaktadır. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografinin (ERCP) oksidatif strese neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda ERCP öncesinde ve sonrasında dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çeşitli endikasyonlarla ERCP yapılan 70 hasta ve 40 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalardan ERCP öncesi ve ERCP'den 24 saat sonra kan örnekleri alınarak plazma total tiyol, native tiyol ve disülfid seviyeleri Erel ve Neşelioğlu tarafından tanımlanan yöntem ile ölçüldü.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 61.1 ± 17.0 yıl idi. ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrası total tiyol seviyeleri sırasıyla 311 ± 106 $\mu\text{mol/L}$ ve 271 ± 94 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$) nativ tiyol seviyeleri 270 ± 94 $\mu\text{mol/L}$ ve 229 ± 91 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$) olarak ölçüldü. ERCP sonrasında serum native ve total tiyol seviyelerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. ERCP öncesinde, hastaların native tiyol, total tiyol seviyeleri ve disülfid/total tiyol oranı kontrollerden daha düşükken, disülfid seviyesi, native tiyol/disülfid ve native tiyol/total tiyol oranı kontrollerde daha yüksekti.

Sonuç: ERCP sonrasında serum total ve nativ tiyol seviyeleri azalmakta olup bulgularımız ERCP'nin oksidatif strese neden olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler:ERCP, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, tiyol/disülfid, oksidatif stres

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE DYNAMIC THIOL DISULFID BALANCE BEFORE AND AFTER PROCESSING IN PATIENTS WITH ENDOSCOPIC RETROGRAD CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY

Aim: Reactive oxygen products (ROS) are produced continuously in aerobic cells under physiological conditions. Oxidative stress occurs when the production of reactive oxygen products (ROS) rises above the intrinsic antioxidant defense. Oxidative stress has been shown to contribute to the pathogenesis of many diseases. In physiological conditions, ROS effects are balanced by various antioxidant systems. One of the most important among these antioxidant systems is intracellular and extracellular thiols. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is suggested to be caused by oxidative stress. Therefore, we aimed to investigate dynamic thiol-disulfide homeostasis before and after ERCP in our study.

Method: Seventy patients who underwent ERCP with various indications and 40 controls were included in the study. Plasma total thiols, native thiols and disulfide levels were measured by the method described by Erel and Neşelioğlu by taking blood samples before ERCP and 24 hours after ERCP.

Results: The mean age of the patients was 61.1 ± 17.0 years. In patients who underwent ERCP, pre- and post-operative total thiol levels were measured as $311 \pm 106 \mu\text{mol} / \text{L}$ and $271 \pm 94 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($p < 0.001$) and native thiol levels were measured as $270 \pm 94 \mu\text{mol} / \text{L}$ and $229 \pm 91 \mu\text{mol} / \text{L}$ ($p < 0.001$) respectively. There was a significant decrease in serum native and total thiol levels after ERCP. Prior to ERCP, patients had higher levels of native thiol, total thiol levels and disulfide / total thiol than controls, while disulfide levels, native thiol / disulfide and native thiol / total thiol ratios were higher in controls.

Conclusion: Serum total and native thiol levels decrease after ERCP and our findings suggest that ERCP may cause oxidative stress.

Key words: ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, thiol/disulphide, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ	3
2.1.1. Teknik	4
2.1.2. ERCP endikasyonları	4
2.1.2.1. Biliyer endikasyonlar	4
2.1.2.2. Pankreasla ilişkili endikasyonlar	6
2.1.3. İşlem öncesi inceleme	7
2.1.4. ERCP sırasında ve sonrasında izlem.....	8
2.1.5. ERCP komplikasyonları.....	8
2.1.5.1. Pankreatit.....	10
2.1.5.2. Kanama.....	11
2.1.5.3. Enfeksiyon.....	12
2.1.5.4. Perforasyon.....	12
2.2. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR	13
2.2.1. Oksidatif stres kaynakları	14
2.2.2 Lipid peroksidasyonu	15
2.2.2.1. Lipidler ve genel özellikleri	15
2.2.2.2. Reaktif Oksijen Ürünlerinin neden olduğu lipid hasarı.....	15
2.2.2.3. Lipid peroksidasyon süreci.....	16
2.2.2.4. Lipid peroksidasyon ürünleri	17
2.2.3. Tiyol-Disülfid dengesi	19
2.2.3.1. Oksidatif stres ve tiyol-disülfid dengesi.....	19
2.2.3.2. Tiyol-disülfid dengesi ve klinik önemi	20

3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Çalışmanın özellikleri.....	21
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	21
3.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	22
3.4. Tiyol-disülfid homoestasiz düzeyinin değerlendirilmesi	22
3.5. İstatiksel analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40



TABLÖLAR

Tablo 1. ERCP ile ilişkili komplikasyonların sınıflandırılması	9
Tablo 2. Oksidatif stres düzeyinin belirlenmesinde kullanılan belirteçler	14
Tablo 3. Lipid peroksidasyon biyomarkerları	18
Tablo 4. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	24
Tablo 5. ERCP ile ilişkili klinik özellikler	25
Tablo 6. ERCP öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri	26
Tablo 7. ERCP öncesi ve sonrası tiyol-disülfid değerleri	27
Tablo 8. Cinsiyetlere göre tiyol-disülfid değerleri	27
Tablo 9. ERCP sonrası pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalarda tiyol-disülfid değerleri..	28
Tablo 10. ERCP sonrası pankreatit gelişen hastalarla, ERCP sonrası asemptomatik hiperamilazemisi olan hastalarda tiyol-disülfid değerleri	28
Tablo 11. Kılavuz tel pankreasa giden ve gitmeyen hastalarda tiyol-disülfid değerleri	29
Tablo 12. Naive papil olan ve olmayan hastalarda tiyol-disülfid değerleri	30
Tablo 13. Mekanik litotripsi yapılan ve yapılmayan hastalarda tiyol-disülfid değerleri	30
Tablo 14. Stent takılan ve takılmayan hastalarda tiyol-disülfid değerleri.....	31
Tablo 15. Hasta tanılarına göre tiyol-disülfid değerleri	32
Tablo 16. Pankreatit gelişiminde etkili faktörlerin analizi	33
Tablo 17. ERCP yapılan hastalar ve kontrol grubunda tiyol-disülfid değerleri.....	33
Tablo 18. ERCP sonrası tiyol-disülfid değerleri ile amilaz ve lipaz düzey ilişkisi.....	34

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu	16
Şekil 2. Lipid peroksidasyon süreci	17
Şekil 3. Tiyollerin kimyasal yapısı.....	19



1. GİRİŞ

Pankreatikobiliyer sistemin kanülasyonu ile ilişkili çalışmalar 1960'ların sonlarında başarıya ulaşmış ve 1968 yılında ilk Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi'nin (ERCP) yapılmasından bu yana ERCP pankreatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde devrim yaratmıştır. Sonraki yıllarda ERCP, hem tanısal hem de terapötik bir girişim olarak önemli bir yer edinmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda daha az invazif görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle birlikte ERCP daha çok terapötik amaçlı kullanılan bir işlem haline gelmiştir (Singla 2014).

ERCP işleminde transoral yoldan duodenumun ikinci kısmına kadar ilerletilen bir yan görüşlü duodenoskop kullanılmakta, özel olarak geliştirilmiş çeşitli kateterlerle pankreas ve safra kanallarının kanülasyonu gerçekleştirilmektedir. Kanülasyon sonrası kontrast enjeksiyonu ve eş zamanlı fluoroskopi ile duktal yapıların görüntülenmesi sağlanmaktadır (Singla 2014). Biliyer ve pankreatik kanalların görüntülenmesi ile birçok pankreatikobiliyer hastalığa tanı konabilmesinin yanında ERCP ile çeşitli terapötik işlemler de gerçekleştirilebilmektedir. Bunların başında sfinkterotomi yer almaktadır. Sfinkterotomi; koledokoduodenal bileşkede bulunan ve safra ve pankreas sekresyonlarının akışında düzenleyici rolü olan Oddi sfinkterinin elektrokoteterizasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Safra kanalları içerisindeki taşların çıkarılması için kanal içerisinde şişirilen balonlar ya da basket kateterler kullanılabilir. Duktal veya ampüller striktürler hidrostatik balonlarla dilate edilebilmekte, benign veya malign striktürlerin ve post-operatif biliyer kaçakların tedavisi için plastik veya metal bileşenden yapılmış stentler yerleştirilebilmektedir. Kanserden şüphelenildiğinde ise forseps veya fırça biyopsisi alınabilmektedir (Adler 2005).

Reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimi intrinsik antioksidan savunmasının üzerine çıktığında oksidatif stres meydana gelmektedir. Fizyolojik süreçlerin önemli bir parçası olan oksidatif hasar sürekli oksidan ve anti-oksidan sistemler tarafından dengede tutulmaktadır. Ancak dengenin oksidanlar yönünde bozulduğu oksidatif stresin katarakt, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Katalaz, lipid peroksidasyon ürünleri, total oksidan/anti-oksidan kapasite, süperoksid dismutaz, malondialdehid gibi markerların ölçülmesiyle oksidatif stres seviyesi

değerlendirilebilmektedir (Kurutas 2015). Oksidatif stresin giderek artan sayıda hastalıkla ilişkilendirilmesi nedeniyle yeni oksidan ve anti-oksidanlar tanımlanmaya devam etmektedir.

Yakın bir zamanda yeni bir ölçüm tekniğinin kullanılmaya başlamasından sonra tiyol ve disülfidler oksidatif stres düzeyinin ölçülmesinde önemli bir yer edinmiştir. Tiyoller insan vücudundaki en önemli antioksidan mekanizmalarından biridir. Oksidatif stres varlığında tiyoller oksidanlarla reaksiyona girerek disülfid bağlarını oluştururlar. Disülfid bağları ise koşullar sağlandığında indirgenerek tekrar tiyol gruplarını oluşturabilmektedir. Bu şekilde oluşan dengeye dinamik tiyol-disülfid dengesi adı verilmektedir. Patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı karaciğer hastalıkları, nörolojik hastalıklar (parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi, multipl skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz), kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit gibi hastalıklarda tiyol-disülfid dengesinin bozulduğu gösterilmiştir (Tokgöz 2017). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Asil 2018) ve akut pankreatitli hastalarda da tiyol-disülfid dengesinde değişiklik olduğu gösterilmiştir (Köseoğlu 2018).

ERCP'nin en sık komplikasyonu olan ERCP sonrası pankreatit patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, oksidatif stresin de patogeneze rol oynadığı ileri sürülmektedir (Lavy 2004). Diğer taraftan ERCP yapılan tüm hastalarda, ERCP yapılmasına neden olan hastalık nedeniyle oksidatif stres yükü artmış olabilir. Aynı zamanda işlemin kompleks yapısı ve komplikasyonları da bu yüke katkı sağlayabilir. Bu bilgiler ışığında planladığımız çalışmamızda ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrası tiyol disülfid dengesini ölçerek, ERCP'nin oksidatif stres düzeyine etkisinin değerlendirilmesi, tiyol-disülfid seviyelerine etki eden ERCP ve hasta ilişkili olası faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca ERCP sonrası pankreatit gelişen hastalarda tiyol-disülfid dengesinin ölçülmesiyle ERCP sonrası pankreatit patogenezinde oksidatif stresin olası rolünün araştırılması da amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ

Klinik pratikte hepatobiliyer sistem ve pankreas hastalıklarına sık rastlanmaktadır. 1968 yılında kullanılmaya başlanmasından sonra pankreatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yer edinen ERCP, invazif olmayan radyografik ve daha az invazif endoskopik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte neredeyse tamamen tedavi amacıyla kullanılır hale gelmiştir (Singla 2014).

ERCP ağızdan duodenumun ikinci kısmına kadar olan pasajın yan görüşlü bir duodenoskop ile incelenmesini sağlamaktadır. Özel olarak geliştirilmiş çeşitli kateterlerle pankreas ve safra kanallarının kanülasyonu gerçekleştirilmektedir. Kanülasyon sonrası kontrast enjeksiyonu ve eş zamanlı fluoroskopi ile duktal yapıların görüntülenmesi sağlanmaktadır (Singla 2014). Biliyer ve pankreatik kanalların görüntülenmesi ile birçok pankreatikobiliyer hastalığa tanı konabilmesinin yanında ERCP ile çeşitli terapötik işlemler de gerçekleştirilebilmektedir. Safra kanalları içerisindeki taşlarının çıkarılması için kanal içerisinde şişirilen balonlar ya da basket kateterler kullanılabilir. Duktal veya ampüller striktürler hidrostatik balonlarla dilate edilebilmekte, benign veya malign striktürlerin ve post-operatif biliyer kaçakların tedavisi için plastik veya metal bileşenden yapılmış stentler yerleştirilebilmektedir. Kanserden şüphelenildiğinde ise forseps veya fırça biyopsisi alınabilmektedir (Adler 2005). Ancak işlemin akut pankreatit, hemoraji, perforasyon gibi komplikasyonları olması nedeniyle sadece tecrübeli klinisyenler tarafından yapılması gerekmektedir (Cohen 2002).

ERCP kullanımını giderek artış göstermektedir. Birleşik Devletlerde yapılan, toplum tabanlı bir çalışmada 1997-2006 yılları arasında ortalama ERCP kullanımını 58/100.000'den 105/100.000'e artış gösterdiği ifade edilmiştir (Coelho-Prabhu 2013).

ERCP yapılan vakaların %70-80'ininde başarı sağlanabilmesi için klinisyenin en az 180 işlem tecrübesi olması gerekmektedir (Chutkan 2006). Bu oran daha deneyimli uzmanlar tarafından yapıldığında ise %90-95'lere ulaşmaktadır. Klinisyenin mevcut tecrübesini

koruması için belirli bir oranda işlem sayısını devam etmesi gerekmektedir. Yılda 40'dan fazla veya haftada en az bir endoskopik sfinkterotomi yapan endoskopistlerin komplikasyon oranının daha düşük olduğu ifade edilmiştir (Rabenstein 1999).

2.1.1. Teknik

ERCP diğer endoskopik yöntemlere kıyasla daha uzun sürebilmekte, hasta kooperasyonu gerektirmekte ve ekstra riskler taşımaktadır. Bu faktörler dikkate alındığında yeterli ve güvenli anestezi sedasyon gerekmektedir. Çoğu vaka genel anestezi olmadan yapılmaktadır, ancak kardiyopulmoner riski yüksek veya ciddi hipoksemi veya hipotansiyon gelişebilecek hastalarda genel anestezi tercih edilmektedir (Kapoor 2011).

ERCP teknik açıdan zor bir işlemdir. Biliyer müdahalelerde ortak safra kanalının derin kanülasyonu gerekmektedir. Başarılı kanülasyon oranının %80'inin üzerinde olması için endoskopistin 350-400 gözetimli işlem yapması gerekmektedir. Hızlı ve başarılı kanülasyon için mekanik simülasyon eğitimleri bulunmaktadır (Verma 2007; Colton 2009; Lim 2011).

Kanülasyon başarısızlığının yüksek olması ve prosedürle ilişkili riskler dikkate alındığında, başarılı derin kanülasyon için çeşitli teknikler oluşturulmuştur. İlk biliyer kanülasyon seçenekleri standart bir kateter veya distal ucunda elektrocerrahi kesme teli bulunan sfinkterotomdur. Kanülasyondan sonra papillanın insizyonunda kullanılan kesme teli kateterin duktusdaki yerleşimine de yardımcıdır. Standart kateter yerine sfinkterotom kullanımının başarılı biliyer kanülasyon oranını arttırdığı gösterilmiştir (Freeman 2005). İlk yaklaşım başarısız olduğunda, sfinkterotom ile birlikte kılavuz tel kullanımı tercih edilebilir. Fluoroskopi altında yerleştirilen kılavuz teli üzerinden sfinkterotom geçirilerek biliyer kanülasyon başarısı artırılabilir (Cheung 2009).

2.1.2. ERCP endikasyonları

2.1.2.1. Biliyer endikasyonlar

Safra taşları

ERCP'nin ilk terapötik kullanımı ortak safra kanalında taşı olan hastaların tedavisi amacıyla olmuştur. Ortak safra kanalı taşlarının tanısında, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, endoskopik ultrasonografi veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) gibi daha az invazif modaliteler ERCP'nin yerini almıştır. ERCP ile biliyer drenaj sağlanabildiği gibi, safra taşlarının çıkarılması da gerçekleştirilmektedir. Lai ve ark'ı ilk defa cerrahi

drenajla endoskopik drenajı karşılaştırmış ve ERCP ile mortalite oranlarının daha düşük olduğunu ifade etmiştir (Lai 1992). Biliyer obstrüksiyonun en sık nedeni koledekolityazisdir (Adler 2005). Vakaların %90'ından fazlasında sfinkterotomi ile taş çıkarılabilmektedir (Carr-Locke 2002). Sfinkterotomi sonrasında taşlar balon veya basket kateter ile çıkarılabilir, ancak taş çok büyük olduğunda mekanik litotripsi veya kolanjiyoskopi ve intraduktal litotripsi ile taş küçültülebilir. Alternatif olarak safra yollarının ağzı taşın çıkarılması için genişletilebilir (Singla 2014).

Benign biliyer darlıklar

Benign biliyer darlıklar genellikle dilatasyon ve stent yerleştirilmesiyle tedavi edilmektedir. Benign darlıkların nedenleri içerisinde kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, biliyer cerrahiler yer almaktadır. Diğer nedenler arasında travma, iskemi, enfeksiyon ve radyasyon yer almaktadır. Kronik pankreatite bağlı biliyer darlıklarda tedavi başarısı ilk başlarda düşükken (Kahl 2003), multiple stent ve endoskopik tedavilerin daha sık kullanılmasıyla başarı şansı artmış, relaps oranları azaltılmıştır (Catalano 2004). Günümüzde benign biliyer darlıkların tanı ve tedavisinde ERCP altın standart hale gelmiştir.

Primer sklerozan kolanjite (PSK) bağlı biliyer obstrüksiyonların bazılarında ortak safra kanalının çapı < 1.5 mm, hepatik duktusun çapı < 1 mm olabilir. PSK hastalarının yaklaşık yarısında bu tip biliyer darlıkların gelişebileceği ifade edilmiştir (Chapman 2010). Belirgin biliyer darlığı olan bu hastalarda kolanjiyokarsinom riskinin artış göstermesi nedeniyle, MR veya BT inceleme, CA-19-9 seviyesi gibi ek incelemeler yapılmalıdır (Chapman 2012). ERCP sırasında ise tekrarlayan fırça sitolojisi örnekleri alınmalıdır. Malinite dışlandığında, reküren kolanjit veya kaşıntının rahatlatılması amacıyla terapötik ERCP yapılmalıdır. Dominant darlıkların dilatasyonu ve stentlemesi ile eşit oranda başarı sağlandığı ifade edilmiştir. Ancak, stent yönteminde bakteriyel kolanjit riski daha yüksektir, bu nedenle sık stent değişimi gerekebilmektedir (Draganov 2002; Singh 2013). American Association for the Study of Liver Diseases rehberlerinde PSK kaynaklı dominant darlıkların başlangıç tedavisi için stentin eşlik ettiği veya etmediği endoskopik dilatasyon önerilmektedir (Chapman 2010).

Kolanjiyokarsinom

Kolanjiyokarsinom gelişen hastalarda, ERCP daha çok tanısal ve palyatif roledir. Sadece cerrahi rezeksiyonun küratif rolü olmasına rağmen, bu hastaların yarısından çoğu

anrezektabdır (Coelho-Prabhu 2010). Hepatik duktus bifürkasyonunun distalinde kolanjiyokarsinom olan hastalar için sarılığın hafifletilmesinde tek stent uygulaması önerilmektedir (Coelho-Prabhu 2010). Ancak hilar kolanjiyokarsinomu olan hastalarda ideal tedavi stratejisi hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sarılığın giderilmesi için karaciğerin sadece %25'inin drene edilmesi gerektiği için, aynı zamanda ekstra risklerden kaçınmak amacıyla tek stent uygulaması yeterli olmaktadır (Yasuda 2013; Parodi 2012).

Biliyer Askariazis

Gastrointestinal traktın en yaygın parazitik enfeksiyonu olan askariazis dünya popülasyonunun yaklaşık dörtte birini enfekte etmektedir. Yetişkin askarisler ince barsağa yerleşmektedir, hastada aşırı parazit yükü olana kadar semptom gelişmemektedir. Çok sayıda askaris biriktiğinde ampulla vateri aracılığıyla safra yolarına geçebilmektedir. Ancak biliyer askariazis, askarise bağlı hospitalizasyonların %10-19'unu oluşturmaktadır (Shah 2006). Ayrıca, biliyer askariazisi olan hastaların çoğunda kolesistektomi veya endoskopik sfinkterotomi öyküsü bulunmaktadır (Sandouk 1997). Biliyer askariazis tanısında ultrasonografi önemli bilgiler sağlamaktadır. ERCP konservatif anti-helmintik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ve asendan kolanjit gibi ciddi komplikasyonlar gelişen hastalarda tercih edilmektedir. Bu vakalarda ERCP tanıyı doğrulamasının yanında biliyer duktusların neredeyse tüm vakalarda başarıyla temizlenmesini sağlamaktadır (Sandouk 1997).

Ampulla tümörleri

Ampulla tümörlerinde ERCP'nin tanısal rolü bulunmaktadır. Ampullanın ayrıntılı görüntüleme ve incelemesinin yapılabilmesi için yan görüşlü endoskoplar gerekmektedir, bu endoskoplarla kolayca doku biyopsisi yapılabilmektedir. Ortak safra kanalı veya pankreatik duktus tutulumunda endoskopik ampullektomi ile tam rezeksiyon olası olmadığı için ERCP ile tedavi öncesi lezyonun evrelemesi yapılabilmektedir. Ampüllektomi yapıldığında, ampullektomi sonrasında pankreatit riskini azaltmak amacıyla ERCP ile pankreatik duktus stenti yerleştirilebilir. Tam rezeksiyona uygun olmayan ampuller adenokarsinomu olan hastalarda palyatif amaçlı stent yerleştirilebilir (El Hajj 2013).

2.1.2.2. Pankreasla ilişkili endikasyonlar

Akut pankreatit

Safra taşı pankreatitinde ERCP'nin endikasyon ve zamanlaması hakkında çok sayıda çalışma olmasına rağmen, kesin bir sonuç bildirilmemiştir. Van Geenen ve ark'ı (van Geenen 2013) tarafından yapılan meta-analizde sfinkterotominin hafif pankreatit vakalarında başarı sağlamadığı, ancak eş zamanlı kolanjiti olan vakalarda acil ERCP ve sfinkterotomi gerektiği ifade edilmiştir. Buna rağmen, ciddi akut biliyer pankreatitlerde ERCP'nin endike olup olmadığı hakkında kesin bir yanıt bulunmamaktadır. 1999 yılında yapılan bir meta-analizde ciddi akut safra taşı pankreatitinde ERCP ve sfinkterotomi yapılan hastalarda mortalite ve morbiditenin belirgin şekilde düştüğü ifade edilmiştir (Sharma 1999). Ancak yakın bir zamanda yayınlanan Cochrane sistematik derlemesinde eş zamanlı kolanjit ve biliyer obstrüksiyon olmadığında, erken yapılan ERCP'nin pankreatit şiddetinden bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi etkilemediği ifade edilmiştir (Tse 2012).

Kronik pankreatit

ERCP kronik pankreatit hastalarında tanısal öneme sahiptir. Kronik pankreatit tanısında sensitivitesi %71-93, spesifitesi %89-100 bildirilmiştir (Christodoulou 2010). ERCP'nin kronik pankreatit için en önemli avantajı pankreas duktus anatomisinin görüntülenmesine, taş veya striktürlerin tanımlanmasına olanak sağlamasıdır. Ancak endoskopik ultrasonografi ve MRCP yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda, ERCP kronik pankreatik hastalarında daha çok terapötik rol oynamaktadır.

Pankreatik duktus striktürler

ERCP, ana pankreas kanalının drenajı amacıyla pankreatik duktus striktürleri olan hastalarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Pankreatik duktus striktürleri olan hastalarda önce malinite olasılığı dikkate alınmalıdır. Ortak safra kanalını tıkayan bir pankreas kanserinde, cerrahi rekonstrüksiyon ile uzun süreli drenaj gerekmektedir (Christodoulou 2010). Kronik pankreatite bağlı gelişen striktürlerde, multiple endoskopik stentlerin uygulanabilir ve güvenli olduğu ifade edilmiştir. Costamagna ve ark'ı stentin çıkarılması sonrasında izledikleri ciddi kronik pankreatit hastalarının %10,5'inde semptomatik striktür rekürensisi olduğunu ifade etmiştir (Costamagna 2006).

2.1.3. İşlem öncesi inceleme

Hastaların endoskopik prosedür öncesinde rutin olarak laboratuvar incelemesi, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi yaptırması önerilmemektedir. Hastanın tıbbi öyküsü, fizik muayenesi, işleme bağlı risk faktörleri dikkate alınarak incelenmesi gerekmektedir. ERCP %5 oranında

akut pankreatit, kanama, sepsis ve perforasyon gibi majör komplikasyon riski taşıdığı için bazı merkezlerde işlem öncesinde rutin olarak tam kan sayımı, protrombin zamanı, INR gibi laboratuvar testleri istenmektedir (Pasha 2014).

2014 yılı American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) rehberlerine göre işlem öncesi hastaların değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda belirtilmiştir (Pasha 2014):

- Gebelik hikayesi net olmayan veya gebelik şüphesi olan doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi
- Aktif kanaması, kanama bozukluğu öyküsü, ilaç kullanımı nedeniyle kanama riski yüksek, uzun süreli biliyer obstrüksiyon, malnütrisyon veya diğer durumlarla ilişkili kazanılmış koagülopatisi olan hastalarda koagülasyon parametreleri
- Aktif kanaması veya belirgin anemisi olanlarda veya prosedür sırasında belirgin kanama riski olanlarda tam kan analizi
- Dekompanse kalp yetmezliği veya yeni başlayan respiratuvar semptomları olan hastalarda akciğer grafisi
- Kan transfüzyonu gerekebilecek hastalarda kan grubu tayini
- Belirgin endokrin, renal, hepatik disfonksiyonu olan ve işlemle fonksiyonları daha da kötüleşecek hastalarda biyokimya analizi

2.1.4. ERCP sırasında ve sonrasında izlem

ERCP kompleks bir prosedür olduğu, hastalarda sedasyon gerektiği için hastaların monitorize edilmesi gerekmektedir. Pulse oksimetre, kan basıncı ölçümü gibi yöntemler işlemin güvenliğini arttırmaktadır. İşlem öncesinde hastalar aç bırakılmaktadır. İşlem sonrasında özellikle yüksek riskli hastalar aç bırakılmaya bir süre daha devam eder veya bu hastalarda sıvı rejimi başlanabilir (Ferreira 2010). Komplikasyon açısından düşük riskli olan hastalar 4-6 saat sonrasında aşamalı olarak oral alıma başlayabilmektedir. İşlem sonrasında serum pankreatik enzimlerin rutin olarak ölçülmesi önerilmektedir (Gottlieb 1996). European Society of Gastrointestinal Endoscopy rehberleri, güvenli taburculuk açısından ERCP sonrası serum amilaz seviyelerinin ölçülmesini önermektedir (Dumonceanu 2010).

2.1.5. ERCP komplikasyonları

Endoskopik prosedürlerle ilişkili olumsuz sonuçlar aşağıdaki gibi isimlendirilmektedir (Fleischer 1994; Petersen 2002; Cotton 2010):

- Komplikasyonlar; klinisyenin müdahalesini, plansız hospitalizasyonu veya uzun süreli planlı hospitalizasyonu gerektiren istenmeyen olaylar
- Kaza; komplikasyon niteliği taşımayan istenmeyen olaylar
- İstenmeyen sekeller; işlemin sonucunda, istenmeyen ancak kaçınılmaz olaylar (sfinkterotomi nedeniyle sfinkter aktivitesinin kaybı vb.)
- Teknik başarısızlıklar

ERCP majör komplikasyonlarının sınıflandırılması ve standartize edilmiş sınıflaması tablo 1’de özetlenmiştir (Cotton 1991):

Tablo 1. ERCP ile ilişkili komplikasyonların sınıflandırılması

Bölge	
<i>Spesifik(Fokal)</i>	Endoskopik temas noktasında görülen (pankreatit, kanama, perforasyon vb)
<i>Spesifik olmayan</i>	Tedavi edilmeyen veya müdahale edilmeyen organlarda izlenen
Zamanlama	
<i>Çok erken</i>	İşlem sırasında görülen
<i>Erken</i>	İyileşme döneminde ortaya çıkan
<i>Gecikmiş</i>	3-30 gün içerisinde başlayan
<i>Geç dönem</i>	Aylar veya yıllar sonra görülen
Şiddet kriterleri	Hastanede kalış süresi
<i>Hafif</i>	3 günden az
<i>Orta</i>	4-10 gün arası
<i>Şiddetli</i>	10 günden fazla, yoğun bakım veya cerrahi gereksinimi,
<i>Fatal</i>	30 gün içerisinde işleme atfedilen ölümler
Diğer şiddet indeksleri	
<i>Kan transfüzyon ihtiyacı</i>	
<i>Ek müdahaleler (endoskopik veya radyolojik)</i>	
<i>Toplam hastanede kalış süresi</i>	
<i>Kalıcı rezidüel disabilite</i>	

16.855 hastanın değerlendirildiği 21 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede spesifik komplikasyon sıklığı (pankreatit, kanama, sepsis, perforasyon) %6.9, mortalite %0.33 izlenmiştir (Andriulli 2007). Teknolojik gelişmelere rağmen prosedürle ilişkili mortalite ve komplikasyon insidansı azalma göstermemektedir. Bunun en önemli nedeni ERCP'nin tanıdan ziyade terapötik amaçlı kullanımının yaygınlaşmasıdır. ERCP sonrası 30 günlük dönemde mortalite oranı, 30 gün sonrasındaki döneme kıyasla daha düşük bulunmuştur, ölümlerin nedeni daha çok altta yatan hastalıkla ilişkilendirilmektedir. ERCP yapılan yaklaşık 16.000 hastanın değerlendirildiği ulusal bir çalışmada ilk 30 günlük mortalite oranı 3.aydaki mortaliteden daha düşük bulunmuştur (%5 vs %12). Bu çalışmada ölümlerin çoğunda neden kanserle ilişkilendirilmiştir (Kalaitzakis 2016).

2.1.5.1. Pankreatit

Akut pankreatit ERCP'nin en sık ciddi komplikasyonudur (Kerr 2010). Tanım olarak post-ERCP pankreatit; işlem sonrası 24. saatte serum amilaz değerinin laboratuvarın referans değerinden en az 3 kat artmış olmasına eşlik eden yeni başlayan pankreatik tipte karın ağrısıdır. Post-ERCP pankreatiti için bazı nedenler öne sürülmüştür. Pankreatit nedeni olarak, kontrast enjeksiyonu sonrası hidrostatik hasar veya pankreatik kanal enstrümantasyonundan kaynaklanan mekanik hasar suçlanmıştır (Sherman 1994). Post-ERCP pankreatit insidansı %1.6-15 arasında bildirilmiştir, çoğu çalışmada %3-5 arasında ifade edilmiştir (Loperfido 1998; Kochar 2015). Endoskopist ilişkili, hasta ilişkili ve işlem ilişkili risk faktörleri tariflenmiştir:

- Endoskopist ilişkili
 - Yetersiz eğitim
 - Tecrübe eksikliği
- Hasta ilişkili
 - Genç yaş
 - Kadın cinsiyet
 - Normal serum bilirubin seviyesi
 - Reküren pankreatit
 - Daha önce ERCP kaynaklı pankreatit öyküsünün olması
 - Oddi sfinkter disfonksiyonu

- İşlem ile ilişkili faktörler
 - Zor kanülasyon
 - Pankreatik duktus enjeksiyonu
 - Oddi sfinkter manometrisi
 - Pankreatik sfinkterotomi
 - Minör papilla sfinkterotomi
 - Biliyer balon sfinkteroplastisi
 - Ampüllektomi

Bu risk faktörlerinin haricinde muhtemel risk faktörleri de bildirilmiştir. Bunlar içerisinde pankreatotoksik ilaçlar (östrojen, azatioprin, valproik asit, morfin deriveleri vb), biliyer stentler, endoskopik papiller balon dilatasyonu ve sigara kullanımı yer almaktadır (Li 2010; Wilcox 2010; Fujisawa 2016; DiMagno 2013)

ERCP sonrası pankreatit kliniği diğer nedenlere bağlı gelişen pankreatit kliniğiyle aynıdır. Hafif, orta ve şiddetli şeklinde ayrılmaktadır (Cotton 1991):

- Hafif: İşlemden 24 saat sonra serum amilaz seviyesinin normalin en az üç katı olması, hospitalizasyon gerektirmesi veya 2-3 gün süresince planlı hospitalizasyonu uzatması
- Orta: 4-10 gün hospitalizasyona neden olması
- Şiddetli: 10 günden fazla hospitalizasyon, hemorajik pankreatit, flegmon gelişimi veya müdahale gerekmesi (peruktan drenaj veya cerrahi)

ERCP sonrası pankreatik enzimlerde yükselme sık görüldüğü için tanı zorlaşabilmektedir. Bu nedenle sadece pankreatit şüphesi olan hastalarda pankreas enzimleri görülmelidir. Tanıda pankreas enzimlerinde yükselme hızı daha anlamlıdır. ERCP sonrası 2.saatte, amilaz seviyesinin 276 U/L, lipaz seviyesinin 1000 U/L altında pankreatiti büyük oranda dışladığı ifade edilmiştir (Gottlieb 1996).

ERCP sonrasında gelişen pankreatitlerin çoğu hafif şiddetlidir, sıklıkla barsak istirahati ve intravenöz hidrasyon için sadece kısa süreli hospitalizasyon gerektirir. ERCP'ye bağlı pankreatitler diğer pankreatitlerle benzer şekilde tedavi edilirler (Freeman 1996).

2.1.5.2. Kanama

Terapötik biliyer endoskopik girişimlerin ilk zamanlarında kanama en çok korkulan komplikasyondur (Rabenstein 1998). Ekipman ve yöntemlerin gelişmesiyle birlikte ERCP'nin

nadir komplikasyonlarından birisi haline geldi. Kanama sıklıkla sfinkterotomiden sonra izlenmektedir. ERCP sonrası kanama klinik olarak anlamlı veya anlamsız şekilde ayrılabilirdiği gibi hafif ,orta veya şiddetli olarak da ayrılabilir.(Ferreira 2007; Cotton 1991).

Sfinkterotomi sonrası görülen kanama genellikle spontan olarak durma eğilimindedir, nadiren yaşamı tehdit edici boyuta gelmektedir. Kanamaların çoğu medikal ve endoskopik tedavi ile durdurulmaktadır (Rabenstein 1998). Refrakter kanaması olan hastalarda anjiyografi ve cerrahi gerekebilir. Kanama nedeniyle cerrahi gereken hasta sıklığı %0.08 bildirilmiştir (Loperfido 1998).

2.1.5.3. Enfeksiyon

ERCP'nin en ciddi komplikasyonlarından birisi septisemiye neden olabilen kolanjittir. Enterik bakteriler endoskopik ve radyolojik manipülasyon sonrasında hematojen yolla biliyer sisteme girmektedir. En sık izole edilen patojenler içerisinde Enterobacteriaceae türleri (özellikle Escherichia coli ve Klebsiella türleri), alfa hemolitik streptokoklar, Pseudomonas aeruginosa, Enterokok ve Stafilokokkus epidermidis yer almaktadır. Kolanjit gelişen hastaların kültüründe sıklıkla bir etken izole edilmektedir (Subhani 1999). Post-ERCP enfeksiyonu için risk faktörleri içerisinde perkütan ve endoskopik prosedürlerin kombine kullanımı, malign striktürlere stent yerleştirilmesi, sarılık ve biliyer dreneajın başarısız olması yer almaktadır (Loperfido 1998). İmmün yetmezliği olan hastalarda enfeksiyöz komplikasyon sıklığı daha yüksektir (Subhani 1999).

2.1.5.4. Perforasyon

ERCP yapılan hastaların %1'inden azında safra kanalı, pankreas kanalı veya duodenumun perforasyonu izlenmektedir. Safra kanalı perforasyonunun nedenleri içerisinde kılavuz telin veya sfinkterotomun manipülasyonu yer almaktadır. ERCP sonrası asemptomatik hastaların %13-29'unda serbest hava görülmektedir (de Vries 1997; Wu 2006). ERCP sırasında duodenal perforasyonlar retroperitoneal (kılavuz telin veya sfinkterotomun manipülasyonu) veya infraperitoneal (endoskopik travma veya stent yerleştirme) olabilir. ERCP yapılan 12.427 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %0.6'sında perforasyon izlenmiştir. Bu çalışmada en sık perforasyon nedeni kılavuz telin manipülasyonu (%32), sfinkterotomi (%15), endoskopun manipülasyonu (%11), kanülasyon (%11), stent yerleştirilmesi (%9) ve striktür dilatasyonu (%7) olduğu bildirilmiştir (Fatima 2007).

Perforasyon için oddi sfinkter disfonksiyonu, dilate safra kanalı ve sfinkterotomi tekniği risk oluşturmaktadır (Enns 2002).

2.2. OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDANLAR

Biyolojik sistemlerde elektron alan/alıcı moleküller serbest radikal şeklinde isimlendirilir (Valko 2006). Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine de oksidanlar denilmektedir. Oksidanlar hedef moleküllerden elektron almaları nedeniyle, hedef molekülün yapısını ve fonksiyonlarını değiştirerek hücre zarı, DNA, RNA gibi genetik materyali ve değişik enzimatik olayları etkileyerek hücre hasarlarına yol açmaktadır. Aerobik organizmalar, hayatta kalmak için bu reaktif oksijen ürünlerini ortadan kaldırmalıdır. Major aktif oksijen radikalleri içerisinde süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hidroperoksil radikali, alkilhidroperoksit ve nitrik oksit yer almaktadır (Yoshikawa 2002). Bu oksidanlara karşı, canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyel ve ekstraselüler formları olan glutatyon s-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile seruloplazmin, transferrin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar savaşmaktadır (Valko 2007). Serbest radikallerin neden oldukları oksidatif stresin diyabetes mellitus, iskemi reperfüzyon hasarı, kanser ve yaşlanmaya aracılık ettiği bildirilmiştir (Yoshikawa 2002). Biyomembranlar ve hücre içindeki organeller, membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitleri nedeniyle oksidanların saldırılarına hassastır. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünlerinden olan malondialdehit (MDA), hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojenik etki gösterir (Mercan 2004). Oksidatif stresin genel tanımı, prooksidan-antioksidan dengenin prooksidan yönünde bozulması ve sonucunda potansiyel hücresel hasarların görülmesidir (Valko 2007). Fizyolojik koşullarda, oksidatif stres reaktif oksijen ürünlerinden üretilmektedir. Fagositlerde oksijen bağımlı öldürme için büyük miktarlarda süperoksit üretilmektedir (Taoka 1997). Ancak kontrol altında tutulmalıdır. Anti-oksidan sistem oksidatif stresle sürekli savaşmaktadır. Serbest radikallerin artması veya anti-oksidan sistemin yetersiz kalması durumunda oksidatif stres görülmektedir.

Oksidatif stres, genellikle lipit peroksidasyonun son ürünü olan Malondialdehit (MDA), oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8 hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG), protein oksidasyonu, SOD, GPx, GST, GR gibi antioksidan enzimler, askorbik asit, glutatyon, ubikinon, sistein gibi enzimatik olmayan belirteçlerle ölçülebilir (Eken 2017). Tablo 2’de bu maddeler özetlenmiştir.

Tablo 2. Oksidatif stres düzeyinin belirlenmesinde kullanılan belirteçler

Yöntem	Parametre
Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EPR)
Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	a-Lipit peroksidasyon ürünleri <ul style="list-style-type: none"> • MDA • Aldehitler b-Protein hasarının belirlenmesi c-DNA hasarının belirlenmesi <ul style="list-style-type: none"> • 8-OHdG
Antioksidan savunma sistemlerinin ölçümü	a- Antioksidan enzimler <ul style="list-style-type: none"> • SOD • GPx • CAT • GST • GR b- Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi c- Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü <ul style="list-style-type: none"> • Alfa-tokoferol • Askorbik asit • Glutatyon (GSH) • Melatonin
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se, Fe

2.2.1. Oksidatif stres kaynakları

Merkezi sinir sisteminde oksidatif stres kaynakları mitokondri, NADPH oksidaz ve diğer enzimler başlıkları altında toplanabilir. Hayvan çalışmaları, mitokondri komplekslerinden elektronların %0.1-4’ünün dışarıya sızdığı ve süperoksit anyonları oluşturduğunu göstermiştir. Bu nedenle solunum zincirinde elektron akışını engelleyen bir durum elektron sızıntısını arttırarak süperoksit oluşumuna neden olabilir. Sonuç olarak, mitokondri yapısında hasar, mitokondriyal DNA mutasyonları ve rotenon ve siyanid gibi mitokondriyal toksinler süperoksit oluşumunu arttırabilir. NADPH oksidaz tarafından üretilen süperoksit radikalleri makrofajlarda hidrojen perokside, nötrofillerde hidroklorik aside

indirgenmektedir. Yine belirli sitokrom p450 enzim sistemleri ilaçları metabolize ederken oksidan üretimine neden olabilirler (Borkum 2016).

2.2.2 Lipid peroksidasyonu

Lipidler hem enzimler hem de non-enzimatik oksidanlar tarafından gerçekleştirilen oksidasyona hassastır. Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller gibi oksidanların karbon-karbon bağı içeren lipidlere saldırması gibi süreçlerle tarif edilmektedir. Bu süreç içerisinde sıklıkla poliunsatüre yağ asitlerinde (PUFA) karbon atomu çıkarılarak yerine oksijen eklenmesiyle lipid peroksil radikalleri ve hidroperoksitler oluşmaktadır (Yin 2011).

2.2.2.1. Lipidler ve genel özellikleri

Lipidler klasik olarak iki gruba ayrılmaktadır: Apolar ve polar. Apolar yapıdaki trigliseridler çok çeşitli hücrelerde bulunur ve memelilerdeki enerji depolarının çoğunu oluşturur (Frayn 1998). Polar lipidler hücre membranlarının yapısal bileşenidir ve organellerin ve hücrelerin permeabilite bariyerini oluştururlar. Lipidler aynı zamanda sinyal moleküllerinin biyolojisinde de görevlidir.

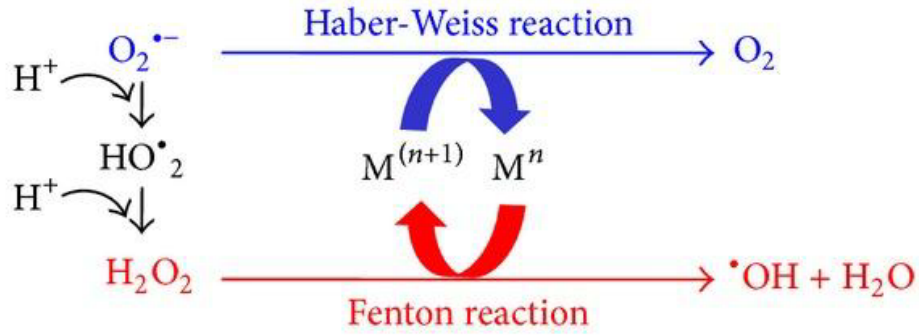
Lipid sinyal mediatörleri üreten başlıca enzim lipo-oksijenazdır (Massey 2013). G-proteini kenetli ve nükleer reseptörlerin aktivasyonu ile lipid sinyalleri gerçekleştirilir. Potent hücre içi sinyal iletiminde görevli olduğu gösterilen lipid kategorileri içerisinde fosfotidil inozitol fosfat, diaçilgliserol, inozitol fosfat, sfingozin-1-fosfat, fosfotidilserin ve prostoglandinler yer almaktadır (Ayala 2014).

2.2.2.2. Reaktif Oksijen Ürünlerinin neden olduğu lipid hasarı

Oksidatif stresin kontrol altından çıkması sonucunda hücre, doku ve organ hasarı meydana gelmektedir. Yüksek seviyedeki serbest radikallerin veya reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) lipidlerde direkt hasar oluşturduğu uzun zamandır bilinmektedir (Ayala 2014). Endojen ROS üretiminin primer kaynakları mitokondri, plazma membranı, endoplazmik retikulum ve peroksisomlardır (Moldovan 2004). İyonize radyasyon, ultraviyole, sigara, patojen enfeksiyonlar, çevresel toksinler ve herbisidler gibi farklı egozojen stimuluslar in vivo ROS üretim kaynakları arasındadır.

Lipidleri etkileyen en belirgin iki ROS hidroksil radikali (OH) ve hidroperoksildir (HO₂). Küçük, hareketli ve suda çözünebilir hidroksil radikali hücre metabolizması sırasında çeşitli stres koşulları altında O₂'den oluşmaktadır. Bir hücrede saniyede 50 hidroksil radikali

üretilmektedir (Ayala 2014). Hidroksil radikali biyomoleküllere saldırdığı için hücre hasarına neden olabilmektedir. Nörodejenerasyon (Venero 2003), kardiyovasküler hastalıklar (Lipinski 2012) ve kanser (Dizdaroglu 2012) gibi hücrel bozukluklarla ilişkilidir. Hidroksil reaksiyonunun biyolojik sistemlerde Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir:



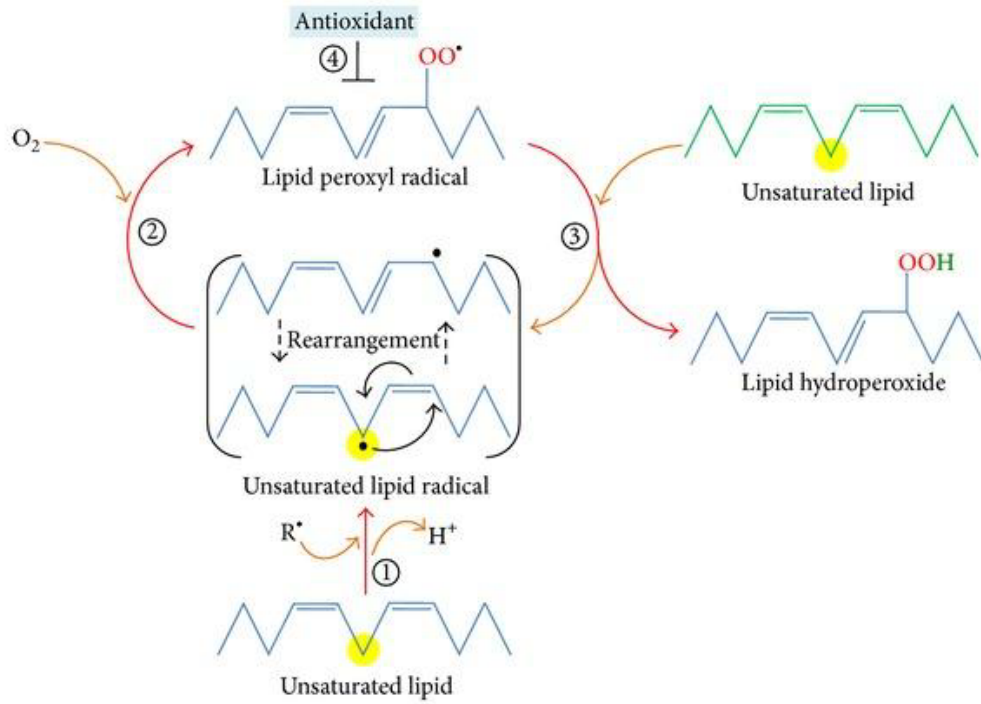
Şekil 1. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu

Lipid peroksidasyon kimyasında hidroperoksil radikalinin önemli rolü bulunmaktadır. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığıyla, hidroksil radikali üretimi için demir ve bakır gibi aktif metallerle reaksiyona girerek H_2O_2 oluşturmaktadır. Hidroperoksil güçlü bir oksidandır ve poliunsatüre fosfolipidlerin zincirleme oksidasyonunu başlatarak membran fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (Schneider 2008).

2.2.2.3. Lipid peroksidasyon süreci

Glikolipidler, fosfolipidler ve kolesterol zararlı peroksidatif modifikasyon ve hasarların iyi bilinen hedef molekülleridir. Lipidler aynı zamanda lipooksijenaz, siklooksijenaz ve sitokrom P450 gibi enzimlerle de okside edilebilirler. Membran lipid peroksidasyonuna yanıt olarak, onarım kapasitesi ve belirli hücrel metabolik koşullarda, hücreler sağ kalımı veya ölümü indükleyebilirler. Fizyolojik veya lipid peroksidasyon hızının düşük olduğu durumlarda hücreler kendi durumlarını korur, çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları ile sağkalımı başarırlar. Tam tersine orta veya şiddetli lipid peroksidasyon hızında oksidatif hasar onarım kapasitesini aşar ve hücre apoptozis ve nekrozu indükler. Bu süreç sonucunda çeşitli patolojik durumlarda ve yaşlanma hızlanır (Volinsky 2013; Reis 2012).

Lipid peroksidasyonunun tüm süreçleri başlıca üç aşamada gerçekleşir: Başlangıç, yayılma ve sonlanma (Kanner 1987). Başlangıç aşamasında, hidroksil radikali gibi pro-oksidanlar karbon merkezli lipid radikalini oluşturur (L) ve allil hidrojeni açığa çıkarır. Yayılma fazında, lipid radikali hızlıca oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksit radikali (LOO) açığa çıkar. LOO ise başka bir lipidden H açığa çıkartarak yeni bir L ve lipid hidroperoksid (LOOH) oluşturur. Sonlanma fazında, vitamin E gibi anti-oksidanlar LOO'ya bir H bağışlayarak radikal olmayan bir form oluşturulur (Ayala 2014).



Şekil 2. Lipid peroksidasyon süreci

2.2.2.4. Lipid peroksidasyon ürünleri

Lipid peroksidasyonu veya unsatüre lipitlerle oksijenin reaksiyonu çeşitli oksidasyon ürünlerini açığa çıkarmaktadır. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü lipid hidroperoksiddir (LOOH). Lipid peroksidasyonu sırasında açığa çıkan farklı aldehitler içerisinde en sık incelenenler arasında malondialdehit, propanal, hexanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) yer almaktadır (Ayala 2014). Malondialdehit lipid peroksidasyonunun en mutajenik ürünüyken, 4-HNE en toksik olanıdır (Esterbauer 1990).

Hidroperoksitler PUFA ve kolesterolün peroksidasyonu sonucunda oluşan majör üründür. Tek bir oksijen veya lipooksijenaz ile oksidasyon sonucunda üretilirler. Stabil olmayan hidroperoksitler in vivo olarak glutasyon peroksitler ile redükte edilebilir. Lipid hidroksitleri de lipid oksidasyonunun majör ürünlerindedir. İnsan plazmasında en sık bulunan lipid oksidasyon ürünleri içerisinde HODE ve HETE bulunmaktadır. Hidroperoksitlerin redüksiyonu veya direkt olarak sitokrom P450 oksidasyonu ile üretilmektedir. Malondialdehit omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunda sık tercih edilen bir biyomarkerdir. Gaz kromatografi-kitle spektrometrisi, likid kromatografi-kitle spektrometrisi ve türetme bazlı stratejiler ile serbest veya total malondialdehit seviyesi ölçülebilmektedir. Yüksek reaktivitesi ve toksisitesi nedeniyle klinik durum ve hastalıklarda oksidatif stresin belirlenmesinde en popüler ve en önemli moleküllerden birisidir. (Giera 2012). Lipid peroksidasyonundan kullanılan biyomarkerlar Tablo 3'te özetlenmiştir (Niki 2014).

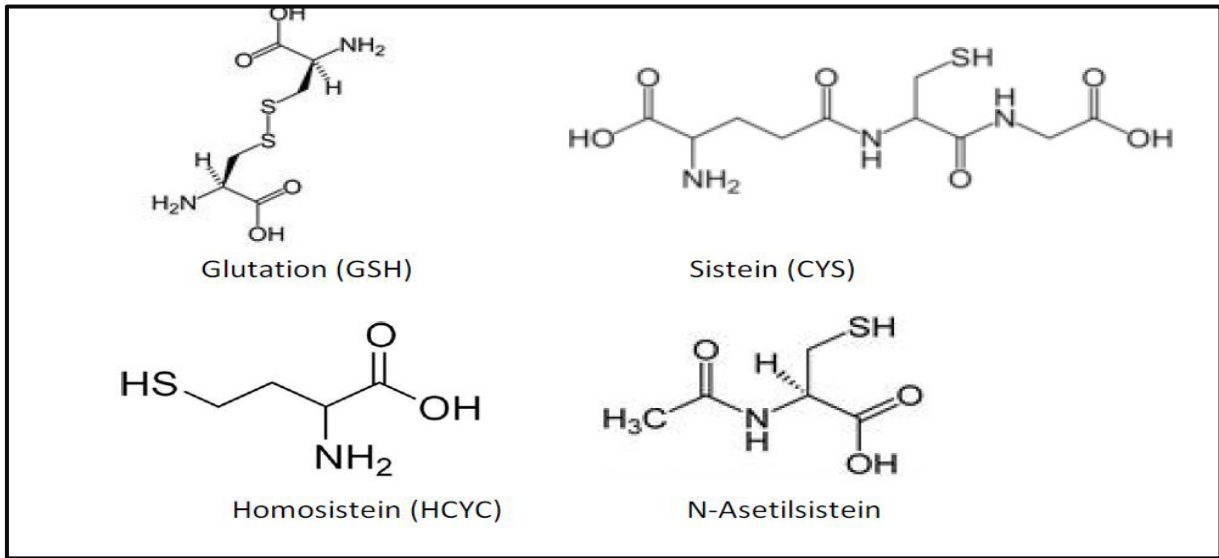
Tablo 3. Lipid peroksidasyon biyomarkerları

Biyomarker	Özellik/ölçüm yöntemi
Hidroperoksid	Lipid peroksidasyonunun primer ürünü / LC-UV, CL, FL, MS;DPPP
Hidroksit	Hidroperoksitler, HODE ve HETE'nin redüksiyonu ile açığa çıkar / LC-UV, MS, GC-MS; EIA
İsoprostan	Araşidonik asitin serbest radikal aracılı oksidasyon ürünü / LC-MS; GC-MS; EIA, RIA
Nöroprostan	DHA'nın serbest radikal aracılı oksidasyon ürünü / LC-MS; GC-MS
MDA	Tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri ile ölçüm, spektrofotometri,
Konjüge diyen, etan, pentan, aldehitler, ketonlar	Hidroperoksitlerin 1,3 diyeni / UV 234 nm Hidroperoksitlerin fragman ürünleri / GC Hidroperoksitlerin sekonder ürünleri / LC; DNPH-UV, EIA, RIA

*CL: kemilüminesan, DNPH:2,4-dinitrofenilhidrazin, DPPP: difenilprenilfosfin, EIA: enzim immunoassay, FL: floresan, HETE: hidroksietilosatetraenoik asit, HODE: hidroksiyoktadekadienoik asit, GC: gaz kromatografisi, LC: sıvı kromatografi, LPO: lipid peroksidasyonu, Lizo PC: lisofosfatidilkolin, MS: kütle spektrometresi, RIA: radyo immunoassay, TLC: ince tabaka kromatografisi, UV / V, ultraviyole / görünür spektrofotometri

2.2.3. Tiyol-Disülfid dengesi

Disüfidler sekonder ve tersiyer yapıdaki proteinlerin yapısında üniteler arası ve üniteler içi çapraz bağlanmalarda etkisi olan önemli bir bileşendir. Biyokimyada R-S-S-R yapısındaki fonksiyonel grubu temsil eder. Disülfid bağları SS- bağları şeklinde de ifade edilir, genellikle iki tiyol grubuyla kenetli haldedir. Tiyoller ise karbon bağlı sülfidril grubu (R-SH) içeren organosülfür bileşikleridir (R; alkil veya diğer organik maddeleri ifade etmektedir). Tiyoller alkollerin sülfür analogudur ve SH- şeklinde de ifade edilmektedirler (Nagy 2013). Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli bir yere sahiptir. Plazmada bulunan tiyoller içerisinde protein-albumin tiyolleri, sistein, homosistein, glutatyon ve gama glutamil sistein yer almaktadır.



Şekil 3. Tiyollerin kimyasal yapısı

2.2.3.1. Oksidatif stres ve tiyol-disülfid dengesi

Disüfidler oksidatif strese karşı savunma mekanizmasında primer rol oynayan tiyol oksidasyonunun önemli bir ürünüdür. Yapıları oldukça stabil olmasına rağmen, üretimleri, isomerizasyonları ve diğer moleküllere dönüştürülmesi hassas bir enzim döngüsü ile gerçekleştirilmektedir. Oksidatif stres durumunda sistein rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol grupları ve düşük moleküler kitleli tiyoller arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna neden olmaktadır. Klasik tiyol-disülfid dönüşümü şu şekilde gerçekleşmektedir:



Termodinamik bir parametre olan, hangi reaksiyonun hücrel kompartmanda gerçekleşeceğini belirleyen redoks homestazisi tiyol-disülfid havuzu tarafından dengede tutulmaktadır (Nagy 2013).

2.2.3.2. Tiyol-disülfid dengesi ve klinik önemi

Dinamik tiyol disülfid dengesi antioksidan savunma haricinde detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunda da görevlidir (Circu 2010). Bu nedenle tiyol disülfid bileşenlerinin ölçülmesi organizma hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Erel ve ark'ı (Erel 2014) tarafından geliştirilen yöntemle dinamik tiyol disülfid dengesi kolay ve tekrarlanabilir şekilde, yüksek doğruluk ve sensitivite ile ölçülebilir hale gelmiştir. Tiyol disülfid dengesinin bozulması patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, immün yetmezlik sendromları, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedrich ataksisi, multiple sklerozis ve amyotrofik lateral sklerozis ile ilişkilendirilmiştir (Dirican 2016). Bu hastalıklarda özellikle Tiyol-disülfid dengesinin disülfid yönüne doğru kayması oksidatif stres yükünün fazla olduğuna işaret ettiği bildirilmiştir.

Tiyol disülfid dengesinin incelendiği hastalıklar içerisinde gastrointestinal sistem hastalıkları da yer almaktadır. Asil ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda tiyol disülfid dengesinin disülfid yönünde olduğu gösterilmiştir (Asil 2018). Kaplan ve ark'ı tarafından yapılan çalışma ise çölyak hastalarında dinamik tiyol-disülfid dengesinin disülfid yönüne doğru kaydığını ifade etmiştir (Kaplan 2017).

Tiyol-disülfid dengesinin ölçülebilir hale gelmesi sonrasında, oksidatif stres göstergesi olarak giderek artan sayıda çalışmada tercih edilmeye başlamıştır. Çalışmamızda çeşitli etiyojilere bağlı gelişen endikasyonlarda ERCP yapılan hastalarda oksidatif stres düzeyinin yeni göstergelerinden olan tiyol disülfid dengesinin değerlendirilmesi, tiyol disülfid dengesiyle ilişkili hasta ve işlemle ilişkili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın özellikleri

Çalışma tanımlayıcı, prospektif ve analitik niteliktedir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde Nisan 2017 tarihinden sonra ERCP yapılan 18-90 yaş arası, çalışma kriterlerini karşılayan hastaların ardışık olarak çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Belirtilen zaman aralığı içerisinde çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 70 hasta, 40 sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalışma gerçekleştirildi. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri hastane kayıtları ve birebir görüşmelerden elde edildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan 28.4.2017 tarihli 2017/903 karar sayısı ile onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm bireyler çalışma konusunda yüz yüze bilgilendirilmiş ve çalışmaya gönüllü katılımlarını belgeleyen ıslak imzalı, yazılı onam formları alınmıştır.

Tüm hastalardan ERCP öncesi ve işlemden 24 saat sonra olmak üzere 2 kez toplam yaklaşık 4cc kan alındı. Kontrol grubuna hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran ve yapılan tetkiklerinde organik patoloji saptanmayan 40 hasta dahil edildi ve kontrol grubundan sadece 1 defa yaklaşık 2 cc kan örneği alındı. Alınan kanlar +4 °C de 4000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildikten sonra ayrılan serum çalışma gününe kadar -80 °C de muhafaza edildi. Sonrasında tiyol-disülfid parametreleri analiz edildi.

Hastaların rutin laboratuvar (lökosit, hemoglobin, hemotokrit, trombosit, açlık kan glukozu, üre, kreatin, lipid paneli, AST, ALT, total ve direkt bilirubin, amilaz lipaz, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, CRP ve ESH vb) tetkikleri ile ilişkili veriler hastane bilgi ve otomasyon sistemindeki dosyalarından, retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18-90 yaş aralığında olması
- Çeşitli nedenlerle ERCP yapılan hastalar

3.3. Çalışmaya dahil edilmeme (dışlanma) kriterleri

- Akut Pankreatit varlığı (işlem öncesinde)
- Akut kolanjit varlığı
- Malignite varlığı
- Ciddi Sistemik Hastalık Öyküsü (Siroz,böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği)
- Otoimmün ve romatizmal hastalık öyküsü
- Onam vermeyen hastalar
- Gebeler

3.4. Tiyol-disülfid homoestasis düzeyinin değerlendirilmesi

Total ve native tiyol ölçümü için Erel ve arkadaşlarının “Modifiye Ellman Yöntemi” kullanıldı. Total ve native tiyol ölçümünde kullanılacak ilk reaktifler [(total tiyol ölçümü için reaktif 1 (R1), native tiyol ölçümü için reaktif 1' (R1')] farklı iken, diğer iki reaktif aynıydı. R1, çalışma gününde 378 mg sodyum borohidrat (NaBH₄) son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek taze olarak hazırlandı ve kullanıldı. R1', son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür (NaCl), 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 hacim oranında) içinde çözülerek hazırlandı. Reaktif 2 (R2), hem total tiyol hemde native tiyol ölçümünde kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son konsantrasyonu 6.715 mM) ve 3.8gr EDTA (son konsantrasyonu 10 mM), 1000 ml Tris tamponda, 100 mM ve pH 8.2'de çözülerek hazırlandı. Reaktif 3 (R3)'de hem total hem de native tiyol ölçümünde kullanıldı ve çalışma gününde 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000ml metanol içinde çözülerek DTNB'nin son konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde hazırlanarak taze olarak kullanıldı. Total tiyol ölçümü için 10 µl R1 (serbest tiyol ölçümü için 10µl R1' kullanılır) ile 10 µl numune karıştırıldı. Sonrasında R2 ve R3 ilave edilerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. İkinci absorbans (A2) okuması ise reaksiyonun plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı. Total ve native tiyol düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2- nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1cm-1 kullanıldı. Disülfid düzeyi,

(total tiyol – native tiyol)/2 formülünden hesaplandı. Tüm sonuçlar litrede mikromol ($\mu\text{mol/L}$) olarak raporlandı. Total tiyol ve native tiyol düzeyleri belirlendikten sonra disülfid düzeyi, disülfid/total tiyol yüzde oranları, native tiyol/total tiyol yüzde oranları, disulfide/native tiyol yüzde oranları hesaplandı.

3.5. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM[®], Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi, üç grup arasında One-Way ANOVA testi, iki grup arasındaki bağımlı değişkenler Split-plot ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Bonferonni testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Pearson korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 61.1 ± 17.0 yıldır. Hastaların %37.1'i (n=26) erkek, %62.9'u (n=44) kadındır. Hastaların %22.9'ünde (n=16) daha önce ERCP, %30'unda (n=21) ise kolesistektomi öyküsü vardır. Hastaların %10'u (n=7) sigara kullanıyordu.

Hastaların ERCP öncesi ön tanıları sırasıyla %87.1'inde (n=61) koledokolitiazis, %8.6'sında (n=6) koledokta darlık, %2.9'unda (n=2) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, %1.4'ünde (n=1) kist hidatiğe bağlı safra kaçağıydı. Hastaların ERCP sonrası tanıları sırasıyla %50'sinde (n=35) koledokolitiazis, %31.4'ünde (n=22) normal safra yolları, %17.1'inde (n=12) koledokta darlık, %1.4'ünde (n=1) kist hidatiğe bağlı safra kaçağı idi. Hastalara ait klinik ve sosyodemografik özellikler Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellik	Ort \pm SS	N (%)
Yaş	61.1 ± 17.0	
Cinsiyet		
Erkek		26 (37.1)
Kadın		44(62.9)
ERCP öyküsü (+)		16 (22.9)
Kolesistektomi öyküsü (+)		21 (30)
Sigara (+)		7 (10)
Ön tanı		
Koledokolitiazis		61 (87.1)
Koledokta darlık		6 (8.6)
KCFT yüksekliği		2 (2.9)
Kist hidatiğe bağlı safra kaçağı		1 (1.4)
Tanı		
Koledokolitiazis		35 (50)
Normal safra yolları		22 (31.4)
Koledokta darlık		12 (17.1)
Kist hidatiğe bağlı safra kaçağı		1 (1.4)

*KCFT: karaciğer fonksiyon testleri,

Ortalama ERCP işlemi süresi 22.1 ± 13.1 dk idi (median 20 dk, 5-60 dk aralığında). Hastaların %77.2'ine (n=54) daha önce ERCP yapılmamıştı ve papil naivdi, %22.9'una

(n=16) daha önce işlem yapılmıştı ve papil sfinkterotomiliydi. Ortalama kanülasyon girişim sayısı 2.6 ± 2.6 'ydı (median 2, 1-15 arasında). Ortalama kanülasyon süresi 2.6 ± 3.7 dk'ydı (median 1 dk, 1-25 dk aralığında). Tüm hastalarda ERCP sırasında kılavuz tel kullanılmıştı. Hastaların %22.9'unda (n=16) kılavuz tel pankreatik kanala gitmişti. Pankreatik kanala kılavuz tel ortalama 2.1 ± 1.2 defa (median 2, 1-5 arasında) gitmişti.

Hastaların %74 ünde (n=52) sadece balon kateter, %10'unda (n=7) balon ve basket kateter, %4.3'ünde (n=3) balon, basket kateter ve mekanik litotripsi kullanıldı.

Hastaların %28.6'sına (n=20) stent yerleştirilmişti. Bu hastalarda stent bölgesi %85'inde (n=17) koledok kanalı, %15'inde (n=3) pankreas kanalıydı. 15 hastada (%75) 10F, 2 hastada (%10) 8.5F, 3 hastada (%15) 5F ebatlı stent kullanılmıştı.

Hastaların %10'unda (n=7) ERCP işlemine bağlı komplikasyon gelişmiş olduğu görüldü. ERCP ilişkili gelişen en sık komplikasyon 6 (%8,6) hastada ortaya çıkan ERCP sonrası pankreatit gelişimiydi. Pankreatit gelişen hastaların tamamında hafif şiddette pankreatit gelişmiş olduğu saptandı. Bir (%1,4) hastada da komplikasyon olarak ERCP sırasında minör hemoraji ortaya çıktığı, taş balonuyla kompresyon sonrası kanamanın durduğu ve işlem sonrası takiplerinde transfüzyon ihtiyacına gerek olmadığı görüldü.

ERCP ile ilişkili klinik özellikler tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. ERCP ile ilişkili klinik özellikler

Özellik		Ort \pm SS	N (%)
<i>Anestezi süresi</i>	(dk)	22.1 ± 13.1	
<i>Papil naiv (+)</i>			54 (77.2)
<i>Kanülasyon girişim sayısı</i>		2.6 ± 2.6	
<i>Kanülasyon süresi</i>	(dk)	2.6 ± 3.7	
<i>Kılavuz tel kullanımı (+)</i>			70 (100)
<i>Pankreatik kanala giriş (+)</i>			16 (22.9)
<i>Balon kateter (+)</i>			52 (74)
<i>Balon ve basket kateter (+)</i>			7 (10)
<i>Balon + basket + ML* (+)</i>			3 (4.3)
<i>Stent takılan (+)</i>			20 (28.6)
<i>Stent bölgesi</i>	Koledok		17(85)
	Pankreas kanalı		3 (15)
<i>Komplikasyon (+)</i>	Pankreatit		6 (8.6)
	Minör hemoraji		1 (1.4)

*ML: mekanik litotripsi,

Hastaların ortalama Hemoglobin, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilibürin, indirekt bilibürin seviyesinde ERCP sonrasında öncesine göre anlamlı azalma izlendi. Hastaların ortalama WBC, CRP, ESH, seviyesinde ERCP sonrasında öncesine göre anlamlı değişim izlenmedi.

Hastaların ortalama amilaz seviyesi ERCP öncesi 59.1 ± 27.0 U/L, ERCP sonrası 160 ± 264 U/L'ydi. Amilaz seviyesinde ERCP sonrasında öncesine kıyasla anlamlı artış izlendi ($p=0.002$). Hastaların ortalama lipaz seviyesi ERCP öncesi 34.9 ± 32.7 U/L, ERCP sonrası 228 ± 532 U/L'ydi. Lipaz seviyesinde ERCP sonrasında öncesine kıyasla anlamlı artış izlendi ($p<0.001$). Hastaların ERCP öncesi ve sonrası çeşitli laboratuvar değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. ERCP öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

	ERCP öncesi	ERCP sonrası	P
Hemoglobin* (g/dl)	13.1 (13.1 \pm 1.6)	12.7 (12.3 \pm 1.6)	<0.001
WBC* ($10^3/\mu$l)	7.5 (7.9 \pm 2.7)	7.5 (9.0 \pm 8.9)	0.315
CRP** (mg/l)	11 (27.3 \pm 39.5)	9.0 (20.6 \pm 28.5)	0.266
ESH** (mm/saat)	21 (25.9 \pm 16.6)	21 (28.4 \pm 23.0)	0.356
AST** (U/L)	81 (172 \pm 223)	42 (78 \pm 114)	<0.001
ALT** (U/L)	113 (242 \pm 278)	64 (136 \pm 229)	<0.001
ALP** (U/L)	176 (227 \pm 195)	158 (185 \pm 124)	<0.001
GGT* (U/L)	317 (374 \pm 314)	231 (282 \pm 245)	0.002
T. Bil** (mg/dl)	1.8 (2.9 \pm 2.8)	1.3 (2.1 \pm 2.3)	0.001
D. Bil** (mg/dl)	0.9 (1.8 \pm 2.0)	0.6 (1.4 \pm 1.9)	0.004
İ. Bil** (mg/dl)	0.8 (1.1 \pm 1.0)	0.5 (0.6 \pm 0.4)	<0.001
Amilaz* (U/L)	55 (59.1 \pm 27.0)	65 (160 \pm 264)	0.002
Lipaz** (U/L)	28 (34.9 \pm 32.7)	40 (228 \pm 532)	<0.001

*Eşlerde t testi **Wilcoxon Signed Ranks testi ***Değerler median (ort \pm SS) şeklinde ifade edilmiştir.

Hastaların ortalama native tiyol seviyesi ERCP öncesinde 270 ± 94 μ mol/L, ERCP sonrasında 229 ± 91 μ mol/L'ydi. Native tiyol seviyesinde ERCP sonrasında öncesine kıyasla anlamlı azalma izlendi ($p<0.001$). Ortalama total tiyol seviyesi ERCP öncesinde 311 ± 106 μ mol/L, ERCP sonrasında 271 ± 94 μ mol/L'ydi. Total tiyol seviyesinde ERCP sonrasında

öncesine kıyasla anlamlı azalma izlendi ($p<0.001$). Ortalama disülfid seviyesi ERCP öncesinde 24.8 ± 9.4 $\mu\text{mol/L}$, ERCP sonrasında 22.8 ± 9.3 $\mu\text{mol/L}$ 'ydi. Disülfid seviyelerinde ERCP sonrasında değişim izlenmedi ($p=0.068$). Ortalama native tiyol/disülfid oranı ERCP öncesinde 13.0 ± 22.9 'du, ERCP sonrasında 13.8 ± 15.5 di. Native tiyol/disülfid oranında ERCP sonrasında değişim izlenmedi ($p=0.961$). Ortalama native tiyol/total tiyol oranı ERCP öncesinde 8.5 ± 5.8 , ERCP sonrasında 9.3 ± 6.3 'di. Native tiyol/total tiyol oranında ERCP sonrasında değişim izlenmedi ($p=0.931$). Ortalama disülfid/total tiyol oranı ERCP öncesinde 80 ± 17 , ERCP sonrasında 79 ± 15 di. Disülfid/total tiyol oranında ERCP sonrasında değişim izlenmedi ($p=0.608$). Hastaların ERCP öncesi ve ERCP sonrası dinamik tiyol disülfid parametreleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası tiyol-disülfid değerleri

	ERCP öncesi	ERCP sonrası	P
<i>Native tiyol ($\mu\text{mol/L}$)*</i>	280 (270 \pm 94)	242 (229 \pm 91)	<0.001
<i>Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)*</i>	323 (311 \pm 106)	276 (271 \pm 94)	<0.001
<i>Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)**</i>	22.5 (24.8 \pm 9.4)	20.1 (22.8 \pm 9.3)	0.068
<i>Native tiyol/disülfid (%)**</i>	7.8 (13.0 \pm 22.9)	8.2 (13.8 \pm 15.5)	0.961
<i>Native tiyol /Total tiyol (%)**</i>	6.8 (8.5 \pm 5.8)	7.1 (9.3 \pm 6.3)	0.931
<i>Disülfid / Total tiyol (%)**</i>	85 (80 \pm 17)	85 (79 \pm 15)	0.608

*Eşlerde t testi **Wilcoxon Signed Ranks testi ***Değerler median (ort \pm SS) şeklinde ifade edilmiştir.

Erkek ve kadın hastalar arasında native tiyol ($p=0.398$), total tiyol ($p=0.202$) ve disülfid ($p=0.445$) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyetlere göre tiyol-disülfid değerleri ***

		N	<i>Native tiyol($\mu\text{mol/L}$)</i>		<i>Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)</i>		<i>Disülfid($\mu\text{mol/L}$)</i>	
			ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**
ERCP ÖNCESİ	Erkek	26	258,2	77,6	308,6	76,9	25,1	9,6
	Kadın	44	278,2	103,1	312,5	121,8	24,5	9,4
	Total	70	270,5	94,0	311,0	106,7	24,8	9,4
ERCP SONRASI	Erkek	26	240,1	80,8	286,9	76,9	23,3	9,7
	Kadın	44	226,8	96,2	262,2	103,3	22,6	9,2
	Total	70	229,0	91,0	271,4	94,5	22,8	9,3

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

Daha önce de belirtildiği gibi 6 (%8,6) hastada ERCP sonrası pankreatit gelişmişti. İşlem sonrası pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında native tiyol ($p=0.752$), total tiyol ($p=0.315$) ve disülfid ($p=0.602$) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. İşlem sonrası pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalarda tiyol-disülfid değerleri***

		N	Nativetiyol($\mu\text{mol/L}$)		Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)		Disülfid($\mu\text{mol/L}$)	
			ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**
ERCP ÖNCESİ	Evet	6	296,9	58,4	289,2	157,2	25,0	12,4
	Hayır	64	268,4	96,3	313,1	102,3	24,8	9,3
	Total	70	270,5	94,0	311,0	106,7	24,8	9,4
ERCP SONRASI	Evet	6	269,4	62,7	278,1	109,6	20,7	13,5
	Hayır	64	228,9	91,8	270,8	94,0	23,0	9,0
	Total	70	229,0	91,0	271,4	94,5	22,8	9,3

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

Yedi hastada (%10) işlem sonrası amilaz değerlerinde 3 kattan fazla artış olmasına rağmen pankreatit için tipik karın ağrısı ortaya çıkmamış ve takiplerinde akut pankreatit kliniği gelişmemişti. Bu hastalar işlem sonrası asemptomatik hiperamilazemi olarak değerlendirildiler. ERCP sonrası pankreatit gelişen ve ERCP sonrası asemptomatik hiperamilazemisi olan hastalar arasında native tiyol ($p=0.712$), total tiyol ($p=0.448$) ve disülfid ($p=0.259$) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. ERCP sonrası pankreatit gelişen hastalarla, ERCP sonrası asemptomatik hiperamilazemisi olan hastalarda tiyol-disülfid değerleri***

		N	Nativetiyol ($\mu\text{mol/L}$)		Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)		Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	
			ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.	SS.**
ERCP ÖNCESİ	pankreatit	6	296,9	58,4	289,2	157,2	25,0	12,4
	hiperamilazemi	7	255,1	78,5	293,7	84,5	19,3	5,4
	Total	13	272,5	71,2	291,6	117,8	21,7	9,0

Tablo 10. (Devam)

		N	<i>Nativetiyol</i> ($\mu\text{mol/L}$)		<i>Total tiyol</i> ($\mu\text{mol/L}$)		<i>Disülfid</i> ($\mu\text{mol/L}$)	
			ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.	SS.**
ERCP SONRASI	pankreatit	6	269,4	62,7	278,1	109,6	20,7	13,5
	hiperamilazemi	7	218,8	63,5	261,2	71,9	21,1	9,6
	Total	13	239,9	65,7	269,0	87,6	20,9	10,8

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

ERCP işlemi sırasında 16 hastada (%22,9) kılavuz tel kanülasyon sırasında pankreatik kanala ilerlemişti. Kılavuz telin işlem sırasında pankreatik kanala gittiği ve gitmediği hastalar arasında native tiyol ($p=0.261$), total tiyol ($p=0.302$) ve disülfid ($p=0.469$) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Kılavuz tel pankreasa giden ve gitmeyen hastalarda tiyol-disülfid değerleri***

		N	<i>Nativetiyol</i> ($\mu\text{mol/L}$)		<i>Total tiyol</i> ($\mu\text{mol/L}$)		<i>Disülfid</i> ($\mu\text{mol/L}$)	
			ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**
ERCP ÖNCESİ	Evet	16	299,1	72,3	325,7	114,8	24,1	8,8
	hayır	54	262,5	98,4	306,7	105,0	25,0	9,7
	Total	70	270,5	94,0	311,0	106,7	24,8	9,4
ERCP SONRASI	evet	16	239,5	83,0	269,6	108,7	24,0	10,2
	hayır	54	229,7	92,8	271,9	91,1	22,5	9,1
	Total	70	229,0	91,0	271,4	94,5	22,8	9,3

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

Çalışma grubunda ERCP yapılan hastaların 16'sına (%22,9) daha önce ERCP yapılmıştı. Bu hastaların tamamına daha önceki ERCP sırasında sfinkterotomi yapılmış olduğu görüldü, dolayısıyla çalışma kapsamında yapılan ERCP işleminde bu hastalara sfinkterotomi yapılmadı. Diğer yandan daha önce ERCP yapılmamış, dolayısıyla papilleri naiv olan 54 (%77,1) hastanın tamamına çalışma kapsamında yapılan ERCP sırasında sfinkterotomi yapılmış olduğu görüldü. Papilleri naive olan ve işlem sırasında sfinkterotomi uygulanan hastalarla daha önce ERCP ve sfinkterotomi öyküsü olan hastalar arasında native tiyol ($p=0.495$), total tiyol ($p=0.817$) ve disülfid ($p=0.224$) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Naive papil olan ve olmayan hastalarda tiyol-disülfid değerleri***

		<i>Native tiyol(μmol/L)</i>			<i>Total tiyol (μmol/L)</i>		<i>Disülfid(μmol/L)</i>	
		N	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**
ERCP ÖNCESİ	evet	54	271,8	96,6	307,5	114,6	23,7	7,1
	hayır	16	266,3	87,8	323,0	76,1	28,3	14,5
	Total	70	270,5	94,0	311,0	106,7	24,8	9,4
ERCP SONRASI	evet	54	229,4	87,1	266,7	95,2	22,6	9,2
	hayır	16	239,9	102,2	287,1	93,5	23,6	9,9
	Total	70	229,0	91,0	271,4	94,5	22,8	9,3

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

ERCP sırasında 3 (%4,3) hastaya koledok taşı nedeniyle mekanik litotripsi uygulanmıştı. Mekanik litotripsi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında native tiyol(p=0.945), total tiyol (p=0.741) ve disülfid (p=0.530) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Mekanik litotripsi yapılan ve yapılmayan hastalarda tiyol-disülfid değerleri***

		<i>Native tiyol(μmol/L)</i>			<i>Total tiyol (μmol/L)</i>		<i>Disülfid(μmol/L)</i>	
		N	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**
ERCP ÖNCESİ	evet	3	240,5	88,5	286,6	97,4	23,0	5,7
	hayır	67	271,9	94,7	312,1	107,7	24,9	9,6
	Total	70	270,5	94,0	311,0	106,7	24,8	9,4
ERCP SONRASI	evet	3	198,6	87,2	233,3	83,7	17,3	1,7
	hayır	67	233,4	90,7	273,1	95,2	23,1	9,4
	Total	70	229,0	91,0	271,4	94,5	22,8	9,3

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

ERCP sırasında yirmi hastaya (%28,6) çeşitli boyutlarda plastik stent takılmıştı. ERCP sırasında stent takılan ve takılmayan hastalar arasında native tiyol (p=0.832), total tiyol (p=0.960) ve disülfid (p=0.537) değerleri ERCP öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Stent takılan ve takılmayan hastalarda tiyol-disülfid değerleri***

		Native tiyol($\mu\text{mol/L}$)		Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)		Disülfid($\mu\text{mol/L}$)		
		N	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**	ORT.*	SS.**
ERCP ÖNCESİ	evet	20	269,8	105,6	309,2	119,7	27,8	11,6
	hayır	50	270,8	90,3	311,7	102,4	23,6	8,3
	Total	70	270,5	94,0	311,0	106,7	24,8	9,4
ERCP SONRASI	evet	20	227,8	99,9	268,9	98,5	24,6	8,5
	hayır	50	233,5	87,2	272,4	93,9	22,2	9,6
	Total	70	229,0	91,0	271,4	94,5	22,8	9,3

*ORT.:Ortalama **SS.:standart sapma ***Split-plot ANOVA testi

ERCP sonrası hastalara konulan tanılar göz önüne alındığında, ERCP öncesi native tiyol seviyesinin tanı grupları arasında farklılık gösterdiği görüldü ($p=0.026$). Post hoc analizlerde, koledokta darlık olan hastalarda native tiyol seviyesinin koledokolitiazis hastalarından daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.048$). Diğer gruplar arasında farklılık izlenmedi. Total tiyol seviyeleri de tanılar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0.016$). Post hoc analizlerde, koledokta darlık olan hastalarda total tiyol seviyesinin koledokolitiazis hastalarından daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.043$). Disülfid/total tiyol seviyesi de tanılar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0.033$). Normal safra yolları olan hastalarda disülfid/total tiyol seviyesi koledolitiazisi olan hastalardan daha yüksekti ($p=0.023$). Disülfid ($p=0.535$), native tiyol/disülfid ($p=0.197$), native tiyol/total tiyol ($p=0.189$) seviyeleri tanılar arasında farklılık göstermemekteydi.

ERCP sonrası native tiyol ($p=0.050$), disülfid ($p=0.102$), native tiyol/disülfid ($p=0.649$), native tiyol/total tiyol ($p=0.655$), disülfid/total tiyol ($p=0.558$) seviyelerinin tanı grupları arasında farklılık göstermediği görüldü. Total tiyol seviyeleri tanılar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0.012$). Post hoc analizlerde, normal safra yolları olan grupta total tiyol seviyesinin koledokolitiazis grubundan daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.014$). Total tiyol seviyesi diğer gruplar arasında benzerdi. Tanı gruplarında tiyol-disülfid parametleri değerleri Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. Hasta tanılarına göre tiyol-disülfid değerleri

	Koledokolitiazis (n=34)	Koledokta darlık (n=11)	Normal safra yolları (n=21)	P
ERCP öncesi				
<i>Native tiyol (µmol/L)*</i>	244 ± 98	317 ± 92	298 ± 70	0.026
<i>Total tiyol (µmol/L)*</i>	280 ± 116	366 ± 94	345 ± 74	0.016
<i>Disülfid (µmol/L)**</i>	26.2 ± 11.2	24.6 ± 6.7	23.3 ± 7.5	0.535
<i>Native tiyol / disülfid (%)**</i>	17.2 ± 31.8	9.0 ± 5.7	8.1 ± 3.0	0.197
<i>Native tiyol/Total tiyol (%)**</i>	9.7 ± 7.4	7.3 ± 3.5	6.9 ± 2.1	0.189
<i>Disülfid / Total tiyol (%)**</i>	74 ± 23	85 ± 7	86 ± 4	0.033
ERCP sonrası				
<i>Native tiyol (µmol/L)*</i>	203 ± 87	245 ± 110	264 ± 83	0.050
<i>Total tiyol (µmol/L)*</i>	239 ± 92	297 ± 104	312 ± 81	0.012
<i>Disülfid (µmol/L)**</i>	21.4 ± 9.3	25.7 ± 7.2	24.0 ± 9.6	0.102
<i>Native tiyol / disülfid (%)**</i>	14.5 ± 15.3	18.7 ± 25.6	10.9 ± 8.5	0.649
<i>Native tiyol/Total tiyol (%)**</i>	9.7 ± 6.6	10.8 ± 8.4	8.3 ± 4.6	0.655
<i>Disülfid / Total tiyol (%)**</i>	77 ± 18	78 ± 16	83 ± 9	0.558

*OneWay ANOVA testi **Kruskal Wallis testi ***Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir

ERCP sonrasında pankreatit gelişen hastaların ortalama yatış süresi 3.0 ± 0.8 gün olup pankreatit gelişmeyen hastalardan daha uzundu ($p < 0.001$). Benzer şekilde kanülasyon girişim sayısı pankreatit gelişmeyenlerde daha az olduğu görüldü ($p = 0.048$). Pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalar yaş ($p = 0.372$), cinsiyet ($p = 0.495$), sigara kullanım sıklığı ($p = 0.393$), ERCP öyküsü ($p = 0.916$), kolesistektomi öyküsü ($p = 0.852$), anestezi süresi ($p = 0.466$), naive papil sıklığı ($p = 0.523$), kanülasyon süresi ($p = 0.084$), pankreatik kanala giriş sıklığı ($p = 0.098$) açısından benzerdi. ERCP sonrası pankreatit gelişimi açısından risk faktörleri ile ilişkili analizler Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16. Pankreatit gelişiminde etkili faktörlerin analizi

	Pankreatit (+) (n=6)	Pankreatit (-) (n=64)	p
<i>Yaş*</i>	51 (55.1 ± 17.6)	65 (61.7 ± 17.0)	0.372
<i>Cinsiyet***</i>			0.495
Erkek	3 (50)	23 (35.9)	
Kadın	3 (50)	41 (64.1)	
<i>Sigara (+)***</i>	0	7 (10.9)	0.393
<i>ERCP öyküsü (+)***</i>	2 (33.3)	20 (31.2)	0.916
<i>Kolesistektomi öyküsü (+)***</i>	2 (33.3)	19 (29.7)	0.852
<i>Anestezi süresi**</i>	22.5 (22.5 ± 8.2)	20.0 (22.1 ± 13.5)	0.466
<i>Yatış süresi**</i>	3.0 (3.0 ± 0.8)	1.0 (1.6 ± 1.7)	<0.001
<i>Papil naiv (+)***</i>	4 (66.7)	50 (78.1)	0.523
<i>Kanülasyon girişim sayısı**</i>	5.0 (3.8 ± 1.8)	1.5 (2.5 ± 2.6)	0.048
<i>Kanülasyon süresi **</i>	4.5 (4.3 ± 3.3)	1.0 (2.4 ± 3.7)	0.084
<i>Pankreatik kanala giriş (+)***</i>	3 (50)	13 (20.3)	0.098

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi ***Ki-kare analizi

**Değerler numerik değişkenlerde median (ort ± SS), kategorik değişkenlerde n(%) şeklinde ifade edilmiştir.

Kontrol grubuna kıyasla, ERCP yapılan hastaların ERCP öncesi native tiyol (p<0.001), total tiyol (p<0.001) seviyeleri daha düşük, disülfid seviyesi (p=0.006), native tiyol/disülfid (p<0.001), native tiyol/total tiyol (p<0.001) oranları daha yüksek, disülfid/total tiyol oranı (p<0.001) daha düşüktü. Bulgular Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. ERCP yapılan hastalar ve kontrol grubunda tiyol-disülfid değerleri

	Hasta (n=70)	Kontrol (n=40)	p
<i>ERCP öncesi</i>			
<i>Native tiyol (µmol/L)*</i>	280 (270 ± 94)	454 (446 ± 42)	<0.001
<i>Total tiyol (µmol/L)*</i>	323 (311 ± 106)	492 (487 ± 44)	<0.001
<i>Disülfid (µmol/L)**</i>	22.5 (24.8 ± 9.4)	19.9 (20.2 ± 4.1)	0.006
<i>Native tiyol / disülfid (%)**</i>	7.8 (13.0 ± 22.9)	4.3 (4.5 ± 0.9)	<0.001
<i>Native tiyol / Total tiyol (%)**</i>	6.8 (8.5 ± 5.8)	4.0 (4.1 ± 0.7)	<0.001
<i>Disülfid / Total tiyol (%)**</i>	85 (80 ± 17)	91 (91 ± 1)	<0.001

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi ***Değerler median (ort ± SS) şeklinde ifade edilmiştir

ERCP sonrası amilaz seviyeleri native tiyol (p=0.553), total tiyol (p=0.393), disülfid seviyesi (p=0.884), native tiyol / disülfid (p=0.884), native tiyol / total tiyol (p=0.882), disülfid / total tiyol oranı (p=0.882) ile korele değildi.

ERCP sonrası lipaz seviyeleri native tiyol (p=0.413), total tiyol (p=0.539), disülfid seviyesi (p=0.150), native tiyol / disülfid (p=0.299), native tiyol / total tiyol (p=0.299), disülfid / total tiyol oranı (p=0.299) ile korele değildi.

Korelasyon analizleri tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18.ERCP sonrası tiyol-disülfid değerleri ile amilaz ve lipaz düzey ilişkisi

		Amilaz	Lipaz
<i>Native tiyol (μmol/L)*</i>	R	0.073	0.100
	P	0.553	0.413
<i>Total tiyol (μmol/L)*</i>	R	0.104	0.075
	P	0.393	0.539
<i>Disülfid (μmol/L)*</i>	R	0.018	0.175
	P	0.884	0.150
<i>Nativetiyol / disülfid (%)*</i>	R	-0.018	-0.127
	P	0.884	0.299
<i>Nativetiyol / Total Tiyol (%)*</i>	r	-0.018	-0.127
	p	0.882	0.299
<i>Disülfid / Total tiyol (%)*</i>	r	0.018	0.127
	p	0.882	0.299

*Pearson korelasyon analizi, r;korelasyon katsayısı

**Spearman korelasyon analizi, rho; korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Reaktif oksijen ürünleri (ROS) aerobik hücrelerde fizyolojik şartlarda metabolik reaksiyonların yan ürünleri olarak ortaya çıkan kimyasal olarak aktif maddelerdir. Fizyolojik koşullarda ROS çeşitli hücre sel sinyal yollarına aracılık etmekte ve hücre içi homeostazda önemli rol oynamaktadır (Droge 2002). Ancak yüksek miktarlarda ROS varlığı hücre içerisinde DNA ve RNA'nın hasarlanmasına, lipid peroksidasyonuna, proteinlerin yapısındaki aminoasitlerin oksidasyonuna ve çeşitli enzimlerin deaktivasyonuna neden olarak hücre hasarına yol açabilir. Bu nedenle fizyolojik koşullarda ROS üretiminin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi ve organizmanın ortaya çıkan ROS'un zararlı etkilerinden korunması gereklidir. Nitekim vücudumuzda bu amaçla görev yapan çeşitli antioksidan mekanizmalar mevcuttur ve ROS ile bu antioksidan mekanizmalar arasında hassas bir denge mevcuttur. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin çeşitli nedenlerle oksidan maddeler ve ROS lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır ve birçok hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiştir. ROS etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan anti-oksidan sistemler ile kontrol altında tutulmaktadır (da Motta 2014).

Tiyoller, yapılarında sülfidril grubu (-SH) içeren, organosülfür bileşikleri olup vücuttaki en önemli anti-oksidan mekanizmalardan birini oluştururlar. Hücre içi ve hücre dışı tiyoller serbest formda, redükte glutatyonun yapısında veya proteinlere bağlı halde bulunmaktadır. Plazma tiyol havuzu başlıca albümin, protein ve düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır (Turell 2013). Oksidatif stres varlığında tiyollerin yapısında bulunan sülfidril grupları disülfid bağları oluşturur. Bu şekilde oksidatif stresin bir kısmı dengelenir. Oksidatif stres sona erdiğinde ise disülfid bağları çeşitli enzimatik yollarla tekrar tiyollere indirgenebilmektedir. Bu şekilde dinamik bir tiyol-disülfid dengesi oluşturulmaktadır (Droge 2002). Çeşitli hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin olası rolünün araştırılması için birçok biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler arasında süper oksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi maddeler sayılabilir (da Motta 2014).

Tiyol disülfid sisteminin antioksidan savunma açısından önemi ve oksidatif stres varlığında tiyollerin azaldığı ve disülfidlerin arttığı uzun zamandır bilinmesine rağmen dinamik tiyol disülfid dengesinin kantitatif olarak ölçülememesi nedeniyle çeşitli hastalıklarda dinamik tiyol disülfid dengesini araştıran çalışmalar yakın zamana kadar yapılamamıştır. Ancak Erel ve Neşelioğlu'nun son zamanlarda geliştirdiği yeni bir yöntem, dinamik tiyol-

disülfid dengesinin otoanalizörlerle, kantitatif olarak çift yönlü ölçülebilmesini mümkün kılmıştır (Erel 2014). Sonrasında ise antioksidan sistem ve oksidatif stresle ilişkili olabilecek birçok hastalıkla tiyol-disülfid dengesi incelenmiştir. Bu hastalıklar arasında epilepsi (Gümüşyayla 2016), akciğer kanseri (Dirican 2016), alerjik rinit (Ulusoy 2016), travma (Buyukaslan 2018), koroner arter hastalığı (Altıparmak 2016), obezite (Elmas 2017), diyabetes mellitus (Gulpamuk 2018), uterin myom (Eroglu 2017), şizofreni (Unal 2018), psoriasis (Kilic 2017) ve ankilozanspondilit (Dogru 2016) sayılabilir. Literatürde gebeliğin intrahepatik kolestazı (Sanhal 2018), çölyak hastalığı (Kaplan 2017), pankreatit (Köseoğlu 2018) ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Asil 2018) gibi çeşitli gastrointestinal sistem hastalıklarında da dinamik tiyol-disülfid dengesinde değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmamızda ERCP öncesi tiyol disülfid parametreleri değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi native tiyol ($p<0.001$), total tiyol ($p<0.001$) seviyelerinin ve disülfid/total tiyol oranının ($p<0.001$) daha düşük olduğu, disülfid seviyeleri ($p=0.006$) ile native tiyol/disülfid ($p<0.001$) ve native tiyol/total tiyol ($p<0.001$) oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. ERCP öncesinde çalışma grubundaki tiyol-disülfid dengesindeki disülfid tarafına olan kaymanın bu gruptaki hastalarda ERCP yapılmasını gerekli kılan altta yatan hastalığın neden olduğu oksidatif stres nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz. Nitekim tiyoller oksidanla karşılaştığında, oksidantı nötralize etmek için disülfide okside olmaktadır. Bu nedenle oksidatif stres varlığında tiyol seviyelerinin azalması, disülfid seviyelerinin artması beklenmektedir. Literatürde de ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi altta yatan hastalığa bağlı olarak oksidatif stres seviyesinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Shiller ve ark'ı (Shiller 2017) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada ERCP öncesinde oksidatif stres seviyesinin yüksek olduğu, terapötik özellikte olan ERCP sonrasında ise oksidatif stres düzeylerinin yüksek seviyede kalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Bu durum ERCP'nin kendisinin oksidatif stres kaynağı olmasına bağlanmıştır. Sanhal ve ark'ı (Sanhal 2018) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada da gebelerde intrahepatik kolestaz varlığında tiyol ve disülfid seviyeleri değerlendirilmiştir. 57 hasta ve 50 kontrolün bulunduğu çalışmada, hastalarda kontrollere kıyasla native tiyol ve total tiyol seviyelerinin daha düşük, disülfid seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Koledokolitiazis hastalarında da oksidatif stres seviyesinin artış gösterdiği gösterilmiştir (Dajnjanovic 2013). Dajnjanovic ve ark'ı (Dajnjanovic 2008) tarafından yapılan çalışmada da ekstrahepatik kolestaz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna

kıyasla oksidatif stres düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu açıdan çalışmamızın sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Kolestaz nedeniyle ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi oksidatif stres düzeyinin altta yatan hastalığa bağlı olarak yüksek olması olasıdır. Nitekim çalışmamızda da ERCP öncesi native tiyol ve total tiyol seviyelerinin kontrol grubundan daha düşük, disülfid seviyelerinin de daha yüksek olması bu hastalarda oksidatif stres varlığını destekleyen bir bulgudur.

Çalışmamızın en önemli sonucu ERCP yapılan hastalarda native tiyol ($p<0.001$) ve total tiyol ($p<0.001$) seviyelerinin işlem sonrasında anlamlı azalma göstermesiydi. Bu ERCP işleminin kendisinin de bir oksidatif stres kaynağı olduğunu düşündürmektedir. ERCP işlemi komplikasyon riski taşıyan majör bir girişimdir. İşlem sırasında invaziv birçok tanı ve tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Bu girişimlerin oksidatif strese neden olması ve ortaya çıkan oksidatif stresin ERCP sonrası gelişen çeşitli komplikasyonların patogenezinde rol oynaması olasıdır. Nitekim literatürde ERCP işleminin en önemli komplikasyonu olan ERCP sonrası pankreatit gelişiminde oksidatif stresin rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (Monfared 2009; Kaffes 2006; Moretó 2003). Daha önce de belirtildiği gibi Shiller ve ark'ı (Shiller 2017) da terapötik ERCP sonrasında ise oksidatif stres düzeylerinin yüksek olduğunu bildirilmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları da ERCP sonrası oksidatif stres düzeyinin arttığı yönündedir. Bu çalışma planlanırken ERCP'nin oksidatif strese yol açabileceği ve ERCP sonrası pankreatit gelişiminde bu oksidatif stresin rol oynayabileceği hipotezinden yola çıkılmıştı. Çalışma sonuçları göz önüne alındığında işlem sonrası total ve nativ tiyollerde azalmanın olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Ancak pankreatit gelişen ve gelişmeyen hastalarda işlem sonrası tiyol disülfid parametreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Çünkü çalışma kapsamında ERCP yapılan hastaların sadece 6'sında işlem sonrası pankreatit gelişmiştir. Ancak diğer yandan literatürde akut pankreatit hastalarında plazma tiyol ve disülfid konsantrasyonlarında değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Aydın ve ark. (Aydın 2015) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada ratlarda cerulein ile deneysel pankreatit oluşturulmuş ve çalışma grubunda plazma tiyol ve disülfid seviyelerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca literatürde post ERCP pankreatit gelişimini engellemek için çeşitli antioksidan tedaviler deneyen ve bu tedavilerin pankreatit gelişimini engellemekte başarılı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle ERCP sonrası pankreatit gelişimi patogenezinde oksidatif stresin olası rolünün aydınlatılabilmesi için işlem öncesi ve

sonrasında çeşitli ardışık kan örnekleri alınarak birçok oksidatif stres belirtecinin eş zamanlı ölçüldüğü geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda ERCP sonrasında serum, AST ($p<0.001$), ALT ($p<0.001$), ALP ($p<0.001$) ve GGT ($p=0.002$), total bilirubin ($p=0.001$) ve direkt bilirubin ($p=0.004$) seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgular ERCP ile başarılı kanülasyon sonrasında biliyer ağacın tekrar eski fonksiyonelliğine dönüştürülmesi sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinin ve bilirubin seviyelerinin normale dönmesini yansıtmaktadır. Diğer yandan işlem sonrası serum amilaz ($p=0.002$) ve lipaz ($p<0.001$) seviyelerinde artış olması da daha önce birçok çalışmalarda da gösterilmiş beklenen bir bulgudur (Cotton 2009). İşlem sonrasında serum hemoglobin ($p<0.001$) ve hematokrit ($p<0.001$) seviyelerinde azalma olmasının da hastalara perioperatif dönemde yapılan IV hidrasyona bağlı olarak dilusyonel olarak ortaya çıktığını ve istatistiksel olarak anlamlı olan bu azalmanın klinik açıdan önemli olmadığını düşünüyoruz. Nitekim çalışma kapsamında sadece 1 hastada işlem sırasında ortaya çıkan minör hemoraji dışında hiçbir hastada klinik olarak önemli kanama saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. İkincisi, çalışmaya dahil edilen hastaların hepsine ERCP işlemi uygulanmasına rağmen, hastaların tanıları ve dolayısıyla kliniklerinin farklı olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Aynı tanı ve patolojik süreçler için yapılan ERCP işlemlerinde tiyol ve disülfid dengesini değerlendiren çalışmalarla bu sorun aşılabilir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı, tiyol ve disülfid parametreleri ERCP sonrasında tek bir zaman noktasında değerlendirilmiştir. Ancak zaman içerisinde tekrarlayan ölçümlerin yapılması ERCP sonrası süreç hakkında daha detaylı bilgiler sağlayabilirdi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ERCP yapılan hastalarda işlem öncesi ve sonrası tiyol ve disülfid dengesi değerlendirilmiş olup işlem öncesi değerler kontrol grubuyla da karşılaştırılmıştır. İşlem öncesi tiyol disülfid parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grupta belirgin olarak disülfid tarafına doğru bir kayma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar çeşitli nedenlerle ERCP yapılan hastalarda kolestaz yanında oksidatif stresin de var olduğunu göstermektedir. Ayrıca ERCP işlemi sonrasında, işlem öncesine kıyasla serum native tiyol ve total tiyol seviyelerinin daha da azaldığı görülmüştür. Çalışma sonuçlarımız minör bir cerrahi sayılabilecek ERCP işleminin kendisinin de oksidatif strese neden olabileceğini düşündürmektedir. ERCP yapılan hastalarda perioperatif dönemde oksidatif stres varlığının çeşitli klinik sonuçlarının olması olasıdır. Bu hastalarda ERCP ile altta yatan patolojinin düzeltilmesine yönelik yapılan terapötik girişimlerle birlikte antioksidan ilaçların kullanılmasının sonuçlar üzerine olumlu etkisi olabilir. Ayrıca bu çalışmada ERCP'nin en önemli komplikasyonu olan ERCP sonrası pankreatit patogenezinde oksidatif stresin olası rolünün araştırılması da amaçlanmıştı. Çalışmamızın sonuçları bu hipotezi desteklememekle birlikte mevcut verilerle bu konuda kesin bir yargıya varılmasının da uygun olmadığı kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK. Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;62(1):1-8.
- Altıparmak İH, Erkus ME, Sezen H, Demirbağ R, Günebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia polska*. 2016;74(11):1346-53.
- Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8):1781-8.
- Asil M, Dertli R, Biyik M, Yolacan R, Erel O, Neselioglu S, Ataseven H, Polat H, Demir A. Dynamic thiol-disulfide homeostasis is disturbed in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Laboratoriums Medizin* 2018;42 (1-2): 31-38.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; Article ID 360438
- Aydın SM. Ratlarda deneysel pankreatit modelinde dinamik thiol/disulfid dengesi. Uzmanlık Tezi. 2015. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği.
- Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache*. 2016;56(1):12-35.
- Buyukaslan H, Gulacti U, Gokdemir MT, Giden R, Celik H, Erel O, et al. Serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis in gunshot injuries. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2018.
- Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002;56(suppl 6):S170-4
- Catalano MF, Linder JD, George S, Alcocer E, Geenen JE. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc* 2004;60(6):945-52.
- Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J GastroenterolHepatol* 2012 ; 24(9): 1051-8.

- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51: 660-678.
- Cheung J, Tsoi KK, Quan W, Lau JYW, Sung JYJ Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;70(6):1211-9.
- Christodoulou DK, Tsianos EV Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2010;16(38): 4755-4761.
- Chutkan RK, Ahmad AS, Cohen J, et al. ERCP core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(3):361-76.
- Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(6):749-62.
- Coelho-Prabhu N, Baron TH Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2010;14(2): 333-348.
- Coelho-Prabhu N, Shah ND, Van Houten H, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: utilisation and outcomes in a 10-year population-based cohort. *BMJ Open* 2013; 3(5). pii: e002689
- Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, 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(6):803-9.
- Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbrielli A, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy* 2006;38(3): 254-259.
- Colton JB, Curran CC Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2009;70(3): 457-467.
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37(3):383-93.
- Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):80-88.
- Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):446-54.
- da Motta LL, Müller CB, de Bastiani MA, Behr GA, França FS, da Rocha RF, et al. Imbalance in redox status is associated with tumor aggressiveness and poor outcome in lung adenocarcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(3):461-70.

- Damnjanovic Z, Nagorni A, Kocic G, Blagojevic Z, Mancic D, Damnjanovic I. Follow-up of biochemical parameters and intensity of oxidative stress in patients with extrahepatic cholestasis. *Acta Medica Medianae*. 2008;47: 21-7.
- Damnjanovic Z, Jovanovic M, Nagorni A, Radojkovic M, Sokolovic D, 2nd, Damnjanovic G, et al. Correlation of inflammation parameters and biochemical markers of cholestasis with the intensity of lipid peroxidation in patients with choledocholithiasis. *Vojnosanitetski pregled*. 2013;70(2):170-6.
- de Vries JH, Duijm LE, Dekker W, Guit GL, Ferwerda J, Scholten ET. CT before and after ERCP: detection of pancreatic pseudotumor, asymptomatic retroperitoneal perforation, and duodenal diverticulum. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(3):231–235.
- Di Magno MJ, Spaete JP, Ballard DD, et al. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas* 2013; 42(6):996-1003.
- Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer *Redox Rep*. 2016;21(5):197-203.
- Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Research*. 2012;46(4):382–419.
- Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016;16(3):187-192.
- Draganov P, Hoffman B, Marsh W, P, Cunningham J Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(6): 680-686.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82(1):47–95.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42(6):503-15.
- Eken A. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. Online. ET: 03/01/2017
- El Hajj II, Coté GA (2013) Endoscopic diagnosis and management of ampullary lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23(1): 95-109.
- Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2017;18(5):361-369.

- Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*. 2002;34(4):293–298.
- Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326–332.
- Eroglu S, Haskul I, Aziz V, Yurtcu E, Karatas F, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with Uterine Myoma. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;216:24-6.
- Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research*. 1990;238(3):223–233.
- Fatima J, Baron TH, Topazian MD, et al. Pancreaticobiliary and duodenal perforations after perampullary endoscopic procedures: diagnosis and management. *Arch Surg*. 2007;142(5):448–455.
- Ferreira LE, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(12):2850-8.
- Ferreira LE, Topazian MD, Harmsen WS, et al. Dietary approaches following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A survey of selected endoscopists. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2(12):397-403.
- Fleischer DE. Better definition of endoscopic complications and other negative outcomes. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:511-14.
- Frayn KN. Regulation of fatty acid delivery in vivo. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:171–179.
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335(13):909-18.
- Freeman ML, Guda NM ERCP cannulation: a review of reported techniques. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1): 112-125.
- Fujisawa T, Kagawa K, Hisatomi K, et al. Is endoscopic papillary balloon dilatation really a risk factor for post-ERCP pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2016; 22(26):5909-16.
- Giera M, Lingeman H, Niessen WMA. Recent advancements in the LC- and GC-based analysis of malondialdehyde (MDA): a brief overview. *Chromatographia*. 2012;75(9-10):433–440.
- Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, et al. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(8):1553-57.
- Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the

- oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2018;78(1-2):136-42.
- Gümüşyayla Ş, Vural G, Bektaş H, Neşelioğlu S, Deniz O, Erel Ö. Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy. *Epilepsi*. 2016;22(3):86-92.
- Kaffes AJ, Bourke MJ, Ding S, Alrubaie A, Kwan V, Williams SJ. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:351–357.
- Kahl S, Zimmermann S, Genz I, Glasbrenner B, Pross M, Schulz HU, et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2448-2453.
- Kalaitzakis E. All-cause mortality after ERCP. *Endoscopy* 2016; 48(11):987-94.
- Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 1987;25(4):317–364.
- Kaplan M, Ates I, Yuksel M, et al. Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2017;8(2):120-126.
- Kapoor H Anaesthesia for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(8): 918-926.
- Kerr SE, Kahaleh M, LeGallo RD, Stelow EB. Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy. *Hum Pathol* 2010; 41(8):1138-44.
- Kilic A, Yorulmaz A, Erdogan S, et al. An evaluation of thiol/disulphide homeostasis in patients with psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology / Postępy Dermatol Alergol*. 2017;34(5):464-467.
- Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(1):143-149.
- Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Tayfur Yürekli Ö, Solakoğlu T, Tahtacı M, Ersoy O, Erel Ö. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2018 May;29(3):348-353.
- Kurutas EB, Gumusalan Y, Cetinkaya A, Dogan E. Evaluation of method performance for oxidative stress biomarkers in urine and biological variations in urine of patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy *Biological Procedures Online*. 2015;17:3
- Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326(24): 1582-1586.

- Lavy A, Karban A, Suissa A, Yassin K, Hermesh I, Ben-Amotz A. Natural beta-carotene for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Pancreas*. 2004 Aug;29(2):45-50.
- Li N, Tieng A, Novak S, et al. Effects of medications on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:238-42.
- Lim BS, Leung JW, Lee J, Yen D, Beckett L, et al. Effect of ERCP mechanical simulator (EMS) practice on trainees' ERCP performance in the early learning period: US multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(2): 300-306.
- Lipinski B, Pretorius E. Hydroxyl radical-modified fibrinogen as a marker of thrombosis: the role of iron. *Hematology*. 2012;17(4):241–247.
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(1):1–10.
- Massey KA, Nicolaou A. Lipidomics of oxidized polyunsaturated fatty acids. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;59:45–55
- Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15(1-2);91-96
- Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*. 2004;122(4):395–412.
- Monfared SSMS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Abdollahi M. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(36):4481-4490.
- Moretó M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramírez K, Urcelay R, Baranda A. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized double-blind trial. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):1–7.
- Nagy P. Kinetics and Mechanisms of Thiol–Disulfide Exchange Covering Direct Substitution and Thiol Oxidation-Mediated Pathways. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;18(13):1623-1641.
- Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(2):809-17.
- Parodi A, Fisher D, Giovannini M, Baron T, Conio M Endoscopic management of hilar cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(2): 105-112.
- Pasha SF, Acosta R, et al. Routine laboratory testing before endoscopic procedures. ASGE Standards of Practice Committee. *Gastrointest Endosc* 2014; 80:28.
- Petersen BT. ERCP outcomes: defining the operators, experience, and environments. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7):953-8.

- 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(9):A194-201.
- Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(5):628-36.
- Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1818(10):2374–2387.
- Sandouk F, Haffar S, Zada MM, Graham DY, Anand BS (1997) Pancreatic-biliary ascariasis: experience of 300 cases. *Am J Gastroenterol* 92(12): 2264-2267.
- Sanhal CY, Daglar K, Kara O, Yilmaz ZV, Turkmen GG, Erel O, et al. An alternative method for measuring oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy: thiol/disulphide homeostasis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* : 2018;31(11):1477-82.
- Schneider C, Boeglin WE, Yin H, Porter NA, Brash AR. Intermolecular peroxy radical reactions during autoxidation of hydroxy and hydroperoxy arachidonic acids generate a novel series of epoxidized products. *Chemical Research in Toxicology* 2008;21(4):895–903.
- Shah OJ, Zargar SA, Robbani I Biliary ascariasis: a review. *World J Surg*.2006;30:1500-06.
- Sharma VK, Howden CW Metaanalysis of Randomized Controlled Trials of Endoscopic Retrograde Cholangiography and Endoscopic Sphincterotomy for the Treatment of Acute Biliary Pancreatitis. *Am Coll of Gastroenterology* 1999;94(11): 3211-3214.
- Sherman S. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89(3):303-5.
- Shiller M, Larovinsky D, Dror-Tzur D, Kadah A, Sbeit W. Post ERCP Changes in Oxidative Stress as a Possible Cause of Pancreatitis. *J Pancreas (Online)* 2017; 18(3):248-258.
- Singh S, Talwalkar JA Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):898-907.
- Singla S, Piraka C. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clinical Liver Disease*. 2014;4(6):133-37.
- Subhani JM, Kibbler C, Dooley JS. Review article: antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(2):103–116.
- Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M et al. Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, prevents compression-induced spinal cord

- injury by inhibiting activation of leukocytes in rats. *Crit Care Med* 1997; 25(2): 874–879.
- Tokgöz H, Taş S, Giray Ö, et al. The change in serum Thiol/Disulphide homeostasis after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2017;43(3):455-461.
- Tse F, Yuan Y Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5): CD009779.
- Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244-53.
- Ulusoy S, Ayan NN, Dinc ME, Is A, Bicer C, Erel O. A new oxidative stress marker for thiol-disulphide homeostasis in seasonal allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2016;30(3):53-57.
- Unal K, Erzin G, Yuksel RN, Alisik M, Erel O. Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms. *Nordic journal of psychiatry*. 2018;72(4):281-84.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160(1):1-40.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
- van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Peet DL, van Erpecum KJ, et al. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines a systematic review. *Pancreas* 2013;42(5):774-780.
- Venero JL, Revuelta M, Atiki L, et al. Evidence for dopamine-derived hydroxyl radical formation in the nigrostriatal system in response to axotomy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(1):111–123.
- Verma D, Gostout CJ, Petersen BT, Levy MJ, Baron TH, et al. Establishing a true assessment of endoscopic competence in ERCP during training and beyond a single-operator learning curve for deep biliary cannulation in patients with native papillary anatomy. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(3): 394-400.
- Volinsky R, Kinnunen PKJ. Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling: from biophysics to physiology and molecular pathology. *FEBS Journal*. 2013;280(12):2806–2816.

Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010;72(3):546-50.

Wu HM, Dixon E, May GR, Sutherland FR. Management of perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a population-based review. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):393–399.

Yasuda I, Mukai T, Moriwaki H. Unilateral versus bilateral endoscopic biliary stenting for malignant hilar biliary strictures. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 2: 81-85.

Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*. 2011;111(10):5944–5972.

Yoshikawa T. and Naito Y. What Is Oxidative Stress?. *JMAJ* 2002;45(7): 271–276.

