

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTIAGREGAN VE ANTIKOAGÜLAN TEDAVİ ALAN HASTALARDA
ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ
İŞLEMİ SONRASI
KANAMA KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burhan Sami BENLİ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTIAGREGAN VE ANTIKOAGÜLAN TEDAVİ ALAN HASTALARDA
ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ
İŞLEMİ SONRASI
KANAMA KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burhan Sami BENLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Erkan PARLAK

ANKARA
2022

TEŐEKKÖR

Tezimin her aşaması boyunca bilgi birikimi, deneyimi ve güler yüzü ile yanımda olan, fikir ve önerilerini benimle paylaşan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Erkan Parlak'a,

Tüm hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime,

Tez sürecimde verdikleri destekten ötürü Dr. Coşkun Yazgan'a, Dr. Mehdi Kış'a, Dr. Yavuz Emre Parlar'a ve Dr. Reşat İsmayilov'a sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Burhan Sami BENLİ

Ankara, 2022

ÖZET

Benli BS, Antiagregan ve Antikoagülan Tedavi Alan Hastalarda Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi İşlemi Sonrası Kanama Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2022

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERKP) işlemi biliyer ve pankreatik kanal hastalıkları için önemli bir girişimsel işlem haline almıştır. Önemli terapötik endikasyonlarının yanında işlem ile ilgili çeşitli advers olaylar bildirilmiş, bu advers olaylar geçen yıllar boyunca bilim, teknik ekipmanlar ve deneyimdeki ilerlemeler sayesinde azalmıştır. ERKP işlemi ile uygulanan endoskopik sfinkterotomi (ES)'ye bağlı kanama komplikasyonları, antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımının da yaygınlaşması nedeniyle giderek önem kazanmaktadır. Bu ilaçlara bağlı kanama riskini optimize etmek için çeşitli kılavuzlar işlem öncesi ve sonrası ilaçların yönetimi ile ilgili önerilerde bulunmuştur. Bu çalışmada Mayıs 2018-Aralık 2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endoskopi Ünitesi'nde ERKP işlemine alınarak ES uygulanan 666 yetişkin hasta dahil edilmiş ve hastaların kanama ile ilişkili olabilecek risk faktörlerinin yanında antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımı ile kanama komplikasyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya alınan 666 hastanın 365'i kadın (%54.8) ve ortalama yaş 58.5 idi. Hastaların 76'sı (%11.4) en az bir antiagregan ya da antikoagülan ilaç kullanıyordu. Hastaların 17'sinde (%2.6) kanama komplikasyonu saptandı. Bu kanamaların %58'i (n=10) işlem sırasında görülürken, %42'si ise (n=7) geç kanama şeklinde kendini gösterdi. Klinik olarak kanama saptanan hastaların büyük çoğunluğu hafif kanama şeklindeydi (%70, n=12). Kanama ile ilgili mortalite saptanmadı. Profilaktik NSAİİ verilmesi (OR: 3.89, CI: 1.36-11.13, p=0.011), antiagregan ilaç kullanımı (OR: 6.43, CI: 1.52-27.05, p=0.011), antikoagülan ilaç kullanımı (OR: 7.12, CI: 1.9-26.7, p=0.004), sepsis (OR: 19.2, CI: 2.98-123.7, p=0.002) ve kreatinin düzeyi (0.73 vs. 0.88, IQR 0.30 vs. 0.25, p=0.016) ile kanama komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Antiagregan ve antikoagülan ilaçların, endoskopik işlemler ile doğru kullanımına ilişkin kılavuz önerilerine uyulsa bile, kanama riskini artıran bağımsız bir faktör olduğu görüldü. Bu ilaçları kullanan hastaların kanama açısından dikkatli takip edilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan İlaçlar, Endoskopik Sfinkterotomi, Kanama, Trombosit Agregasyon İnhibitörleri, Risk Faktörleri

ABSTRACT

Benli BS, Evaluation of Bleeding Complications After Endoscopik Retrograde Cholangiopancreatography Procedure in Patients Receiving Antiaggregants and Anticoagulant Treatment, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2022

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) procedure has become an important interventional procedure for biliary and pancreatic duct diseases. In addition to its important therapeutic indications, a variety of procedure-related adverse events have been reported, which have decreased over the years thanks to advances in science, technical equipment and experience. Bleeding complications related to endoscopic sphincterotomy (ES) performed with ERCP procedure are gaining importance due to the widespread use of antiaggregant and anticoagulant drugs. To optimize the risk of bleeding associated with these drugs, several guidelines have made recommendations regarding the management of drugs before and after the procedure. In this study, 666 adult patients who underwent ERCP procedure and underwent endoscopic sphincterotomy in Hacettepe University Faculty of Medicine Endoscopy Unit between May 2018 and December 2021 were included, and it was aimed to determine the risk factors that may be associated with bleeding, as well as the relationship between the use of antiaggregant and anticoagulant drugs and bleeding complications. Of the 666 patients included in the study, 365 (54.8%) were female and the median age was 58.5 years. In addition, 76 (11.4%) of the patients were using at least one antiaggregant or anticoagulant drug. Bleeding complications were detected in 17 (2.6%) patients. While 58% (n=10) of these hemorrhages were observed during the procedure, 42% (n=7) presented as late bleeding. The majority of patients with clinical bleeding were mild (70%, n=12). No bleeding-related mortality was detected. A statistically significant correlation was found between prophylactic NSAID administration (OR: 3.89, CI: 1.36-11.13, p=0.011), antiaggregant drug use (OR: 6.43, CI: 1.52-27.05, p=0.011), anticoagulant drug use (OR: 7.12, CI: 1.9-26.7, p=0.004), sepsis (OR: 19.2, CI: 2.98-123.7, p=0.002), creatinine levels (0.73 vs. 0.88, IQR 0.30 vs. 0.25, p=0.016) and bleeding complications. Even if the guidelines for the correct use of antiaggregant and anticoagulant drugs with endoscopic procedures were followed, there was an independent factor increasing the risk of bleeding. Patients using these drugs should be followed carefully in terms of bleeding.

Key Words: Anticoagulants, Bleeding, Endoscopic Sphincterotomy, Platelet Aggregation Inhibitors, Risk Factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi	2
2.2.1. ERKP Endikasyonları	3
2.2.2. ERKP Kontrendikasyonları	4
2.3. ERKP Advers Olayları	4
2.3.1. Pankreatit	6
2.3.2. Perforasyon	6
2.3.3. Kolanjit ve Kolesistit	7
2.3.4. Diğer Advers Olaylar	8
2.4. ERKP İlişkili Kanama Komplikasyonları	8
2.4.1. Kanama Tanımı ve İnsidansı	9
2.4.2. Kanama Zamanlaması	9
2.4.3. Kanama Şiddeti	10
2.4.4. Kanama ile İlişkili Risk Faktörleri	10
2.4.5. Kanama Komplikasyonlarının Önlenmesi	14
2.4.6. Kanama Komplikasyonlarının Yönetimi	17

3. BİREYLER VE YÖNTEM	18
3.1. Etik Kurul Onayı	18
3.2. Çalışma Popülasyonu	18
3.3. Çalışma Protokolü	18
3.3.1. Değerlendirilen Laboratuar Verileri	18
3.4. Antiagregan ve Antikoagülanların Yönetimi	19
3.5. Kanama Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi ve Tanımlar	20
3.6. İstatistiksel Yöntemler	21
4. BULGULAR	22
4.1. Hastaların Karakteristikleri	22
4.2. Komplikasyonlar	26
4.3. Kanama Komplikasyonları ile İlgili Bulgular	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Transaminaz

ASA: Asetilsalisilik Asit

ASGE: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği

AST: Aspartat Transaminaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu, *Blood Urea Nitrogen*

CBD: Ortak Safra Kanalı, *Common Bile Duct*

CI: Güven Aralığı, *Confidence Interval*

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

EPBD: Endoskopik Papiller Balon Dilatasyon

ERKP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

ES: Endoskopik Sfinkterotomi

ESGE: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FCSEMS: Tamamen Kaplı Kendiliğinden Genişleyen Metalik Stent, *Fully Covered Self-Expandable Metallic Stent*

GGT: Gama Glutamil Transferaz

Hb: Hemoglobin

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, *International Normalised Ratio*

MRKP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

OR: Göreceli Olasılık Oranı, *Odds Ratio*

PEP: Post-ERKP Pankreatit

PLT: Trombosit Sayısı

RR: Risk Oranı, *Risk Ratio*

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

WBC: Beyaz Küre, *White Blood Cell*

YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagölan

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. ERKP Advers Olayları	5
4.1. Hasta Karakteristikleri	22
4.2. Antitrombotik İlaç Kullanımı Bulguları	23
4.3. Tanı/Prezentasyon ile İlgili Bulgular	23
4.4. İşlem ile İlgili Bulgular	24
4.5. Laboratuar Verileri	25
4.6. Komplikasyon Bulguları	26
4.7. Kanama Komplikasyonu Bulguları	27
4.8. Antitrombotik Kullanımına Göre Kanama Komplikasyonları Bulguları	28
4.9. Klinik Kanama Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	29
4.10. Klinik Kanama Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERKP), özel bir yan görüşlü üst endoskop ile duodenuma geçilip papilla vateri yoluyla pankreas ve biliyer sistemin görüntülenmesini sağlayan, bu bölgelerin hastalıklarının tanı ve tedavisinde giderek daha yaygın olarak kullanılan girişimsel bir işlemdir. ERKP işlemi yapmak için endoskopik olarak sfinkterotomi uygulanmaktadır ve bu prosedür ile ilişkili olarak kanama, pankreatit, perforasyon gibi komplikasyonlar bulunmaktadır. Endoskopik Sfinkterotomi (ES) ile direkt olarak ilişkili olan kanama, ERKP sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan birisidir (1). Kanama, kendini sınırlayan önemsiz kanamalardan hayatı tehdit edecek kanamaya kadar klinik olarak farklı derecelerde ortaya çıkabilir ve işlem esnasından, geç olarak onuncu güne kadar görülebilir. Sfinkterotomi sonrası kanamanın risk faktörleri arasında antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımı da yer almaktadır (2). Antiagregan ve antikoagülan ilaçlar çeşitli endikasyonlar nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çeşitli kılavuzlarda ERKP işlemi uygulanacak hastalarda bu ilaçların yönetimi ile ilgili öneriler belirtilmiştir (3, 4)

Bu çalışmanın amacı, antiagregan ve antikoagülan tedavi alan hastalarda, kılavuzlarda belirtilen önerilere uyarak yapılan ERKP işlemi sonrası gerçekleşen kanama komplikasyonlarının insidansını, gerçekleşme zamanlarını ve kanama şiddetini belirleyerek, ERKP'ye bağlı kanamaların önlenmesi, tedavisi ve takibi açısından farkındalık oluşturmak ve ilgili kılavuz önerilerini gerçek yaşam verileri ile karşılaştırarak kanamayı önlemede önerilerin etkinliklerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Ampulla Vateri'nin endoskopik kanülasyon girişimi tarihte ilk olarak Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde jinekoloji uzmanı olan Dr. William S. McCune tarafından 1968 yılında açık kolesistektomi yapılan bir hastada intraoperatif olarak pankreas kanalının kanülasyonu ve kontrastlanması ile görüntülenmesi şeklinde uygulanarak bildirilmiştir (5). İlerleyen yıllarda Japon gastroenterologlar Kazuei Ogoshi ve Itaru Oi tarafından medikal malzeme geliştiricileri ile birlikte çalışılarak uygun kanülasyon ekipmanları üretilmiş, teknik daha da geliştirilmiş ve 1970 yılında endoskopik pankreato-kolanjiografi olarak isimlendirilmiştir (6). "Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi" ismi 1974 yılında Mexico City'de yapılan Dünya Kongresi'ndeki bir sempozyumda Dr. Peter Cotton'un önerisi ile kabul edilmiştir. 1974'te biliyer sfinkterotomi ve 1979'da biliyer stentleme başta olmak üzere uygulamaların gelişmesi ve başarılı olmasıyla ERKP ile yapılan terapötik girişimler mevcut cerrahi tedavi alternatiflerinden daha ön planda kabul görmeye başlamıştır. Ülkemizde ilk ERKP işlemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Atilla Ertan tarafından 1976 yılında yapılmış ve aynı yıl içerisinde Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Dr. Burhan Şahin tarafından uygulanmaya başlanmıştır (7).

2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

ERKP, safra ve pankreas kanallarındaki tıkanıklıkları gidermek için kullanılan yaygın bir prosedürdür (8). Duodenal majör papilla kanüle edilirken hepatobiliyer sistem ve pankreas kanalı kontrast madde kullanılarak radyolojik olarak görüntülenebilir. Çeşitli ekipmanlar ise kanallara erişim sağlar. ERKP sonrası pankreatit gibi komplikasyonlar nedeniyle, ERKP ancak bazı istisnai klinik durumlarda tanı aracı olarak kullanılır. Biliyer sistemin yüksek kaliteli tanısal görüntüleri artık manyetik rezonans Kolanjiopankreatografi (MRKP), endoskopik ultrason (EUS) veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak elde edilebilir (9-11).

Papillotomi veya ES genellikle koledok taşlarının giderilmesi için yapılır, ancak aynı zamanda stent yerleştirilmesini veya kolanjiyoskopun biliyer veya pankreas

kanallarına yerleştirilmesini kolaylaştırmak için de yapılabilir. İşleme uygun geliştirilen çeşitli sfinkterotomlar mevcuttur ve papillayı kanüle etmek için genellikle bir kılavuz tel kullanılır. Sfinkterotomun veya kılavuz telin konumunu doğrulamak için kontrast madde enjekte edilir. Optimal pozisyon, sfinkterotomla saat 11 yönünde kesi alındığı ve genişleme açısının papilla üst kenarındaki transvers duodenal kıvrım olduğu durumdur. Kanülasyon başarısız olursa, bir ön kesi yapılabilir. Bununla birlikte, ön kesi, duodenum perforasyonu için artan bir risk teşkil eder. Önkesi tekniğinin amacı, seğici duktal kanülasyon için biliyer veya pankreatik duktal orifisi ortaya çıkarmak için papilla çatısını genişletmektir. Çoğu zaman, kateterin ucundan 5 mm çıkıntı yapan bir iğneden oluşan bir iğne-bıçak sfinkterotom ekipmanı kullanılır. (12)

2.2.1. ERKP Endikasyonları

ERKP'nin ilk tanımlandığı yıldan bu yana geçen son 5 dekatta endoskopik tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde ERKP işlemi biręok pankreas, safra yolu ve ampulla patolojilerinin tedavisinde ilk tercih edilen yöntem haline gelmiştir (13). ERKP ile ilişkili risklerin bulunması ve diğer tanısal görüntüleme yöntemlerinin de ilerlemesiyle (BT, MRKP, EUS) ERKP'nin rolü çoğunlukla terapötik hale gelmiştir (14). ERKP endikasyonları genel olarak aşağıda özetlenmiştir (15-18):

- Klinik, biyokimyasal ve görüntüleme verileri ile şüpheli tıkanma sarılığı
- Kolanjit veya biliyer obstrüksiyon ile birlikte olan akut biliyer pankreatit
- Klinik olarak pankreas kanseri düşünölen ancak görüntüleme yöntemleri normal veya şüpheli olan hastalarda
- Etiyolojisi saptanamayan pankreatitin değerlendirilmesi
- Kronik pankreatitin preoperatif değerlendirilmesi
- Tip 2 Oddi Sfinkter Disfonksiyonu şüphesi olan hastalarda manometrik değerlendirme
- řu durumlarda ES: Koledokolitiazis, tip 1 oddi sfinkter disfonksiyonu, Sump sendromu, papiller stenoz, striktür tedavisi, pankreas kanalına erişim ve stent yerleştirilmesini kolaylaştırmak

- Benign-malign darlıklar, fistüller, postoperatif safra kaçağı veya kanal taşlarını çıkarmanın yüksek riskli olduğu hastalarda stent yerleştirilmesi
- İntrabilyer striktürlerin dilatasyonu
- Papillanın balonla dilatasyonu (sfinkteroplasti)
- Bazı durumlarda pankreatik psödokist drenajı
- Nazobilyer drenaj uygulanması
- Pankreas veya safra kanallarından doku örneklenmesi

2.2.2. ERKP Kontrendikasyonları

ERKP'nin mutlak kontrendikasyonları özefageal ve farengeal bölgenin darlıkları, aktif kanama diyatezi, kontrast maddeye bağlı gelişen anafilaktik reaksiyon öyküsü olarak belirtilmiştir (19). Ayrıca portal hipertansiyona bağlı gelişen özofagus/gastrik varislerde, nonbilyer akut pankreatitte, yakın zamanlı miyokard enfarktüsünde veya ciddi kardiyopulmoner yetmezlikli hastalarda rölatif olarak kontrendikasyon belirtilmiştir (13).

2.3. ERKP Advers Olayları

İlk tanımlandığı yıllardan bu yana ERKP, pankreatobilyer hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir işlem haline gelmiştir. ERKP'nin rolü manyetik rezonans görüntüleme ve endoskopik ultrasonografi modalitelerinin gelişmesiyle beraber tanısıl bir işlemde daha çok terapötik bir müdahaleye dönüşmüştür (14). ERKP'nin klinik endikasyonlarını doğru bir şekilde değerlendirebilmek için, mevcut alternatif yöntemleri ve işlemin komplikasyonlarını tam olarak anlamak önem arz etmektedir. Komplikasyonların erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi, işleme bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir (20).

ERKP de dahil olmak üzere tüm endoskopik prosedürler için advers olay tanımları 2010 yılında Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE) tarafından yayınlanan bir konsensusta açıklanmıştır (21). Advers olayların şiddeti öncelikle advers olay etkilerinden dolayı hastanede yatış süresine ve komplikasyonu

gidermek için gereken müdahale türlerine göre derecelendirilmiştir. Acil müdahale gereken komplikasyonların yanında, teknik başarısızlıklar, prosedürün başvuru şikayetini gidermedeki etkisizliği, uzun dönem sekeller, maliyetler, hastanede yatışın uzaması ve hasta memnuniyetsizliği gibi olumsuz sonuçlar ile ilgili artan bir farkındalık bulunmaktadır. Bu yüzden terminoloji geliştirilerek komplikasyonlardan advers olaylara hatta planlanmamış olaylara doğru evrilmiştir (21).

Tek başına ERKP veya biliyer ve pankreatik girişimler pankreatit, kanama, perforasyon ve kardiyopulmoner olaylar olmak üzere çeşitli advers olaylara neden olabilir (Tablo 2.1.). Bu komplikasyonlar hastane yatışını uzatabildiği gibi ağır morbidite ve nadiren de olsa mortalite ile sonuçlanabilir.

Tablo 2.1. ERKP Advers Olayları (22)

Advers Olaylar	İnsidans	Mortalite
Pankreatit	3.5%-9.7%	0.1%-0.7%
Kolanjit	0.5%-3.0%	0.1%
Kolesistit	0.5%-5.2%	0.04%
Kanama	0.3%-9.6%	0.04%
Perforasyon	0.08%-0.6%	0.06%
Sedasyon ilişkili Advers Olaylar	24.6%	0.02%

Spesifik olarak ERKP ilişkili advers olaylar 2020 yılında yayınlanan Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE) tarafından yayınlanan rehberde belirtilmiştir (22). Bu rehberde göre post-ERKP pankreatit ERKP'den 24 saatten fazla bir süre sonrası amilaz veya lipazın normal değerinin 3 katından fazla yükselmesi ile birlikte yeni gelişen veya kötüleşen karın ağrısı ve yatış gereksinimi veya planlanan yatış süresinin uzaması olarak, kolesistit revize edilmiş 2018 Tokyo Rehberi'ne göre, diğer advers olaylar ise 2010 yılında yayınlanan ASGE rehberindeki tanımlara göre belirlenmiştir (21, 23-25).

2.3.1. Pankreatit

Post-ERKP Pankreatit (PEP) ERKP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur (26). İşlem sonrası pankreatit insidansı, farklı araştırmalarda, verilerin toplanma şekline ve amilaz-lipaz yükselmeleri için belirlenen eşik değerlere bağlı olarak değişkenlik göstermiştir. Bunların yanında PEP insidansı hastaların risk faktörlerine, yapılan müdahalelerin tipine ve operatöre göre de değişkenlik göstermektedir. Risk faktörlerinden bağımsız olarak seçilen hasta popülasyonlarında rapor edilen PEP insidansı %2-9 arasında görülürken, yüksek riskli hasta popülasyonlarında %30 a kadar çıktığı görülmektedir (20, 23). Pankreatit'in diğer etiyolojilerinde görüldüğü gibi, PEP'te de hastaların %5-10'unda uzun süreli hastane yatışı, pankreas bezinin nekrozu, ciddi organ yetmezlikleri ve %1'den azında ölüm görülebilmektedir (25).

2020 ESGE rehberinde PEP, ERKP'den 24 saatten fazla bir süre sonra amilaz veya lipazın normal değerinin 3 katından fazla yükselmesi ile birlikte yeni gelişen veya kötüleşen karın ağrısı ve yatış gereksinimi veya planlanan yatış süresinin uzaması olarak tanımlanmış, organ yetmezliği veya lokal ya da sistemik komplikasyonların olmadığı durumlar hafif şiddette, 48 saatten daha kısa süren organ yetmezliği ve/veya persiste eden organ yetmezliği olmaksızın gelişen lokal ya da sistemik komplikasyonlar bulunması orta şiddette, 48 saatten uzun süre devam eden organ yetmezliği bulunması ağır şiddette pankreatit olarak tanımlanmıştır. Bu rehberde PEP risk faktörleri ve koruyucu önlemler belirtilmiştir (22).

2.3.2. Perforasyon

ERKP sırasında perforasyon, endoskopun barsak duvarından geçişi sırasında lümenin delinmesi sonucu intraperitoneal perforasyon, sfinkterotomi kesisinin safra kanalı ya da pankreas kanalına uzaması sonucu oluşan retroperitoneal perforasyon ve kılavuz tellerin ektramural geçişi ya da stentlerin yer değiştirmesi sonucu oluşabilir. ERKP sırasında duodenal perforasyon insidansı %0.08 ila %0.6 olarak bildirilmiştir (22). Perforasyonların görece nadir olmasından ötürü risk faktörlerinin belirlenmesi zordur. Buna rağmen yapılan az sayıda çalışmada cerrahi olarak değişmiş anatomi, papiller lezyon varlığı, sfinkterotomi, biliyer darlığın dilatasyonu,

dilate edilmiş ortak safra kanalı, sfinkter Oddi disfonksiyonu ve ön kesi sfinkterotomi risk faktörleri olarak belirtilmiştir (27-29)

2.3.3. Kolanjit ve Kolesistit

ERKP, akut kolanjit tedavisinde uygulanan bir prosedür olmasına karşılık, kolanjit ve bununla ilişkili olarak sepsis, ERKP ile ilişkili bir advers olay olarak karşımıza çıkmaktadır. Değişen vaka serilerinde sıklığı %0.5 ile %3 olarak belirtilmiştir. Hiler obstrüksiyon, primer sklerozan kolanjit gibi biliyer drenajın yetersiz olduğu durumlarda, karaciğer transplantasyonu olanlarda ve kolanjiyoskopi işlemi uygulandığında Post-ERKP kolanjit riski artmaktadır. Post-ERKP kolanjit için risk faktörleri ESGE kılavuzunda yetersiz biliyer drenaj, hiler obstrüksiyon, daha önce uygulanmış ERKP öyküsü, yaş>60 olması ve kolanjiyoskopi olarak belirtilmiştir. Bu nedenle bu hasta gruplarında profilaktik antibiyotik kullanımının -rehberlerde farklı öneriler görülse de- göz önünde bulundurulması ve daha dikkatli bir şekilde biliyer drenaj tekniklerinin uygulanması önerilmiştir (22, 30)

Normal bir safra yolu, sterildir ve bariyer mekanizmaları ile kolanjit oluşumunu etkili bir şekilde önler. Ancak bu bölgedeki patolojilerden veya ERKP girişiminden kaynaklı olarak bakteriyel invazyon ile safra kan bariyerinin aşılması ve yayılması sonucu kolanjit gelişebilir. Hafif kolanjit sadece 38°C üzeri ateş ile kendini gösterirken, orta şiddette kolanjit daha fazla hastane yatış süresini gerektiren ateş ve sepsis olarak görülebilir. Ağır şiddette kolanjit ise kardiyovasküler, respiratuar, nörolojik, renal, hepatik ya da hematolojik sistem disfonksiyonlarından herhangi birisinin görüldüğü septik şok tablosu ile cerrahi müdahale gerektiren durumlar olarak tanımlanmıştır (12, 14, 22).

ERKP sonrası kolesistit daha nadir görülen bir advers olay olmakla birlikte akut kolanjit ile karışabilmektedir. Hastalarda ateş, karın ağrısı, lökositoz ve pozitif Murphy bulgusu bulunur. Tanısı görüntüleme bulguları ile doğrulanmalıdır. Patogenezinde safra kesesi diskinezisi veya kitle, taş ya da stentleme nedeniyle sistik kanal tıkanıklığı sonucu nonsteril kontrast madde ile kesenin kontaminasyonu öne sürülmüştür. İnsidansı farklı çalışmalarda %0.5 ila %5.2 olarak gösterilmiştir. Sistik

kanal çıkışını tamamen kaplayacak şekilde yerleştirilmiş bir metalik stent ya da safra kesesi taşı varlığının kolesistit için bir risk faktörü olup olmadığı belirlenememiştir. Tedavisi genellikle standart perkütan ya da cerrahi girişimlerle yapılmaktadır (22, 31).

2.3.4. Diğer Advers Olaylar

Yukarda bahsedilen advers olaylardan daha nadir görülen, ERKP'ye bağlı başka advers olaylar da tanımlanmıştır. Bunlar arasında kardiyopulmoner komplikasyonlar, stent ilişkili komplikasyonlar, sedasyon ilişkili komplikasyonlar, endoskopiyle bulaşan enfeksiyonlar ve diğer nadir görülen komplikasyonlar yer almıştır (22).

2.4. ERKP İlişkili Kanama Komplikasyonları

En sık biliyer ya da pankreatik sfinkterotomi olmak üzere, ampullektomi ve psödokist drenajı gibi kesi içeren prosedürler sebebiyle ERKP'ye bağlı ani ya da geç kanamalar görülebilir. Bazı sızıntı şeklinde kanamalar yaygın olarak görülse de klinik olarak belirgin kanamaya günümüzde daha nadir rastlanmaktadır. Büyük taşların çıkarılması için sfinkterotomi sonrasında uygulanan papiller balon dilatasyon işlemi de kanamaya yol açabilmektedir (12).

Endoskopik biliyer ve pankreatik sfinkterotomi arasındaki komplikasyon riski farklılıklarını değerlendiren az sayıda çalışma her iki müdahale arasında kanama komplikasyonlarının insidansında önemli farklılıklar olmadığını göstermiştir (32-35). 2009'da yapılan bir çalışma, pankreas sfinkterotomisinin daha az komplikasyona sahip olduğunu göstermiş ve bu bulguyu, pankreatik müdahaleler yapan operatörlerin daha fazla deneyimine bağlamıştır. Majör ve minör pankreatik sfinkterotomiler arasındaki hemorajik komplikasyonları karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur (36).

ERKP sonrası sfinkterotomi dışındaki nedenlerle de kanama olabilir. Toplam 11 vaka raporu, tanısal ve terapötik ERKP'yi takiben dalak hasarı bildirmiştir (37-39). Travma, subkapsüler hematomdan dalak rüptürüne kadar değişim göstermiştir (37,

38, 40-42). Bazı vakalarda karaciğer hasarı bildirilmiştir (43-45). ERKP'yi takiben çok sayıda kanama olayı, sağ gastroepiploik arterin yaralanması (46), bir karaciğer nakli hastasında retroperitoneal hematoma (47), transvers mezokolon zedelenmesi (48) ve hepatic arter psödoanevrizması (49, 50) dahil olmak üzere vaka raporlarında da tanımlanmıştır. Birkaç vaka raporu, ERKP'nin bir komplikasyonu olarak hemobili bildirmiştir. ERKP sonrası hemobili için risk faktörleri ise, striktürlerin balon dilatasyonu, biliyer sistemden biyopsisi, biliyer stent ile indüklenen psödoanevrizmalar, perikoledokal varisler, radyofrekans ablasyon ve fotodinamik terapi gibi ablatif biliyer sistem tedavilerini içermiştir (51-54)

2.4.1. Kanama Tanımı ve İnsidansı

ERKP sonrası kanama komplikasyonları sınıflandırması literatürde farklılık göstermekle birlikte genellikle klinik olarak anlamlı olan ve olmayan, zamanlamasına göre ani ya da geç kanama ve şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı kanama, belirgin gastrointestinal kanamanın klinik kanıtını ve hemoglobinde bir azalmayı ifade eder. Ani kanamalar kendiliğinden durursa veya işlem esnasında endoskopik manüplasyonlar ile durdurulabilirse kanama olarak değerlendirilmemiştir. Bundan dolayı, kanama ancak planlanan prosedür tamamlanamıyorsa veya daha sonrasında hastane yatışını uzatacak veya başka bir girişim gerektirecek kadar belirginse advers olay olarak tanımlanmıştır (25, 55). Çok sayıda prospektif çalışmada ERKP ile ilgili kanama insidansı %1 ila %2 olarak belirtilmiştir (23, 56-60). Bazı çalışmalar, yalnızca hematolojik parametrelerde bir azalma veya ES sırasında gözlenen herhangi bir kanama ile oluşan gizli kanamayı içeren daha liberal bir tanımlama kullanması nedeniyle ES sonrası kanama insidansını %10-12 kadar yüksek bildirmiştir (61-63). 21 çalışmayı ve 16.000'den fazla hastayı kapsayan bir derlemede ERKP sonrası kanama komplikasyonu insidansı %1.3 ve mortalite %0.05 olarak görülmüş, kanama saptanan hastaların %29'unda ise kanamanın şiddetli olduğu gözlenmiştir.

2.4.2. Kanama Zamanlaması

ERKP sonrası kanama komplikasyonu, zamanlamasına göre, ani veya geç kanama olarak sınıflandırılır. Ani kanama, işlem sırasında veya hemen sonrasında

meydana gelen kanamayı, geç kanama ise sfinkterotomiden birkaç saat sonra ortaya çıkan kanamayı belirtir (2). Kanama komplikasyonlarının yaklaşık yarısı sfinkterotomiden hemen sonra ortaya çıkar; diğer hastalarda 24 saatten birkaç güne kadar bir geç kanama gözlenir (23, 64-68). Geç kanama ihtimali, ayaktan tedavi amaçlı ERKP bağlamında bazı endişeleri artırmaktadır (67, 69, 70).

2.4.3. Kanama Şiddeti

Cotton ve arkadaşları klinik olarak anlamlı kanamanın şiddetini transfüze edilen kan ünitesinin sayısına veya cerrahi girişim gereksinimine göre hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirmiştir. Hafif kanama, klinik kanama kanıtının olması, hemoglobinin 3 g/dL'den daha az düşüşü ve transfüzyon ihtiyacının olmaması; orta derece kanama, kan transfüzyonu ihtiyacının 4 üniteden fazla olmaması ve anjiyografik ya da cerrahi girişim gereksiniminin olmaması; şiddetli kanama ise transfüzyon ihtiyacının 5 ünite ve daha fazla olması ya da anjiyografik ya da cerrahi girişim gereksinimi olarak belirtilmiştir (25).

2010 yılında ASGE tarafından gastrointestinal prosedürlerin advers olaylarının şiddetinin değerlendirilmesi için yayınlanan bir sözlük çalışmasında ise kanama komplikasyonu, kan transfüzyonu veya anjiyografik girişim gereksiniminin olması halinde orta derecede kanama olarak; hastanede yatış süresinin 10 günden fazla, yoğun bakımda yatış süresinin 1 günden fazla uzaması ya da cerrahi girişim gereksiniminin olması halinde şiddetli kanama olarak sınıflandırılmıştır (21).

Çok sayıda çalışmada, hafif ve orta şiddette kanamanın, ES sonrası kanama vakalarının çoğunu (%70) oluşturduğu gözlenmiştir (1, 59, 60). 2347 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada ise klinik olarak anlamlı kanama hastaların %2'sinde meydana gelmiş ve %0.6 sı hafif kanama, %0.9 orta şiddette ve %0.5 şiddetli kanama görülmüştür. Child Pugh C sirozu olan 2 hastada ise geç kanamaya bağlı olarak ölüm meydana gelmiştir (23).

2.4.4. Kanama ile İlişkili Risk Faktörleri

ERKP sonrası kanama için risk faktörlerini aydınlatmak için çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışmalar yapılmıştır (23, 71, 72). Freeman ve arkadaşları

2002'de ES sonrası kanama için risk faktörlerini kanama ile ilişkilerine göre 3 kategoride sınıflandırmıştır. Kesin risk faktörleri çoğu çalışmada çok değişkenli analizle anlamlı olduğu gösterilen; koagülopati, ES'den sonra 3 gün içinde antikoagülasyon, ERKP öncesi aktif kolanjit varlığı, ES sırasında kanama ve endoskopistin düşük ERKP vaka hacmi olarak belirtilmiştir. Muhtemel risk faktörleri ise çoğu çalışmada tek değişkenli analizle anlamlı olarak gösterilen; siroz, dilate ortak safra kanalı (CBD), CBD taşı, periampüller divertikül ve önkesi sfinkterotomi olarak belirtilmiştir. Kanama ile ilişkisiz durumlar ise herhangi bir çalışmada çok değişkenli analiz ile anlamlı saptanmamış olan, ASA ya da NSAİİ kullanımı, ampüller tümör, uzun sfinkterotomi ve önceki ES'nin uzatılması durumları olarak belirtilmiştir (73). Bir derlemede ise risk faktörleri, teknik risk faktörleri, hasta ilişkili risk faktörleri ve anatomik risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır (74).

Teknik Risk Faktörleri

ES kendi başına kanama için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Endoskopist deneyiminin az olması (haftada 1'den az sfinkterotomi) ve endoskopi ünitesinin düşük ERKP hacmi, kanama riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (20, 23) Önkesi sfinkterotomi teknikleri, daha yüksek kanama insidansı ile ilişkilendirilmiştir (20, 56, 72). 2013 hastayı kapsayan geniş bir tek prospektif çok merkezli İtalyan çalışması, önkesi sfinkterotominin artmış kanama olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (odds ratio = 2.45, %95 CI: 1.6-5.39) (56). Önkesi sfinkterotominin farklı teknikleri (açıklıktan iğne bıçağı, iğne-bıçak fistülotomisi, pankreatik stent üzerinde iğne bıçağı, kısa burunlu yay papillotomisi veya transpankreatik septotomi) kanama risklerinde farklılık göstermemiştir. Serbest iğne bıçağının diğer tekniklerden biraz daha yüksek risk taşıdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (75-77). Sfinkterotomi sırasında gözlenen görünür kanamanın, geç kanamayı bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir (RR 5.9, 95% CI: 1.7-20.1) (59, 72). Bu ilişkiyle çelişen tek çalışma Alabama-Birmingham Üniversitesi'nde yapılmış ve ne sfinkterotomi sonrası hemen kanamanın ne de kanama paterninin geç kanama insidansını öngöremeyeceği belirtilmiştir (78). Sfinkterotomi insizyonunun uzunluğunun, daha küçük bir

sfinkterotomiye gerektiren stentleme ile karşılaştırıldığında, biliyer taşlar için sfinkterotomiden sonra klinik olarak anlamlı kanamanın daha sık meydana geldiğinin gösterilmesi sebebiyle, kanama için bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (67, 79, 80). Freeman ve arkadaşları, ne sfinkterotomi uzunluğunun ne de önceki bir sfinkterotomiye uzatmanın artmış kanama riski ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (79).

Sfinkterotomi sırasında meydana gelebilecek potansiyel olarak tehlikeli durumlardan biri ise, doku ile temas eden telin uzunluğunun azalması (örn. doku kesildikten sonra) veya sfinkterotom teli ile uygulanan kuvvetin artması sonucu kontrolsüz hızlı kesi (fermuar-*zipper* kesi) yapılmasıdır (81). Japonya'da yapılan bir çalışma, fermuar kesiminin ES sonrası kanama için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (62). Teknik faktörler arasında ES sırasında kullanılan elektrik akımı tipi de yer alır. Sfinkterotomide kullanılan temel olarak 2 tip akım vardır: saf akım ve karışık akım. Karışık akım, hem saf kesme hem de pıhtılaşma akımlarını birleştirir. ES için en sık kullanılan akımdır ve 2 türü vardır: hem kesme hem de pıhtılaşma akımlarının birlikte tek dalga biçiminde iletildiği "karışıklı akım" ve kesme ve pıhtılaştırıcı akımların ayrı ayrı aralıklı ve duraklamalı akım şeklinde birbiri ardına uygulandığı "Endo cut" akımı. (82, 83). Saf akım ise, pıhtılaşma özellikleri olmayan bir tek akım sağlar (84). 2007'de yapılan bir meta-analiz, saf akımın, karışık akımlara kıyasla kanama komplikasyonlarında bir artışla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (85). Genel olarak, 2 randomize kontrollü çalışma ve büyük bir retrospektif çalışma, klinik olarak anlamlı kanamada anlamlı bir fark olmamasına rağmen, ES'yi takiben ERBE® jeneratörü kullanımı ile konvansiyonel akım jeneratörü ile karşılaştırıldığında daha düşük bir minör kanama oranı bulmuştur (86, 87).

Hasta İlişkili Risk Faktörleri

Hastayla ilgili risk faktörleri, Freeman ve arkadaşlarının ES sonrası kanama riski için tanımladıkları "kesin" ve "muhtemel" kriter sınıflandırmasının çoğunu oluşturur (79). İşlemden önce protrombin zamanında yükselme (kontrolün en az 2 katı), trombositopeni (>50.000 trombosit sayısı) ve hipoprotrombinemi dahil

herhangi bir koagülopatisi olan veya işlemde sonraki 3 gün içinde antikoagülasyona başlayan hastalarda ERKP sonrası önemli kanama riski artmıştır (23, 72, 78). Aspirin veya NSAİİ'lerin ES'den önce kesilmesi konusu retrospektif ve prospektif çalışmalarla incelenmiştir. Prospektif bir çalışma, ES'den sonraki 3 gün içinde aspirin veya NSAİİ kullanımı ile kanama riskinde artış olmadığını göstermiştir (79). Başka bir retrospektif vaka kontrol çalışması, antiagregan ilaçların, ES'ye bağlı klinik olarak önemli kanama riskini önemli ölçüde artırmadığını gösteren veriler saptamıştır. Fakat, bu çalışmadaki hastaların büyük bir kısmı aspirin kullanmasına rağmen sadece az bir kısmı klopidogrel kullanmıştır (88).

Başka bir retrospektif vaka kontrol çalışması, ES'den 7 gün önce bile aspirin veya NSAİİ'lerin kesilmesinin kanama riskini azaltmadığını göstermiştir (89). Tienopiridinler, antiplatelet aktiviteleri için kullanılan bir adenosin difosfat reseptörü veya P2Y12 inhibitörü ilaçlardır; prasugrel, tiklopidin ve klopidogrel bu grubun ilaçlarıdır. Bu ajanların ES sonrası kanama ile ilişkisi iyi çalışılmamıştır ve kılavuzlara dayalı mevcut öneri, düşük riskli kardiyak rahatsızlıkları olan hastalarda ES'den 7 gün önce bu ajanların kesilmesi, aspirin tedavisine devam edilmesi ve 3 gün sonra tedaviye yeniden başlatılmasıdır (90, 91). Hemodiyaliz hastalarının ES sonrası kanama geliştirme riski daha yüksektir (23). Hemodiyaliz ve ES uygulanan 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, kanama insidansının %19 oranında daha yüksek olduğunu göstermiştir. ES sonrası hemorajik komplikasyonları olan hastalarda hemodiyaliz süresi kanaması olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (19,5'e 6 yıl, $p=0,029$) (71).

Sirozlu hastalarda ES sonrası kanama açısından şüpheli bir risk artışı vardır. ES uygulanan, değişen şiddette sirozu olan 52 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, portal hipertansiyon, koagülopati ve Child-Pugh skorunun ES kanama riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, Child-Pugh Sınıf C olan hastalardaki komplikasyonlar Child-Pugh Sınıf A veya B sirozu olan hastalardan daha ciddi olarak saptanmış; 1'i postsfinkterotomi kanamadan olmak üzere 4 erken ölümün tamamı Child-Pugh Sınıf C olan hastalarda meydana gelmiştir. Freeman'ın çalışmasında ise

siroz “muhtemel” risk faktörü olarak belirtilmiştir (23). Bir vaka raporunda, portal venin kavernöz transformasyonu ve sirozu olan bir hastada ES'yi ve distal koledok darlığının dilatasyonunu takiben safra kanalı varislerinden kanama olduğu bildirilmiştir (92). Son olarak, yüksek serum kreatinin konsantrasyonu ve işlemden önce aktif kolanjit varlığı, ES sonrası kanama için önemli bağımsız risk faktörlerindedir (78, 79)

Anatomik Risk Faktörleri

Periampuller divertikülün varlığı, özellikle papilla bir divertikülün içinde veya alt kenarında yer alıyorsa, ES sonrası kanama riskini artırır (63, 93). Fransa'dan yapılan tek merkezli bir çalışmada Billroth II anatomisi ES sonrası kanama ile de ilişkilendirilmiştir (67) . Tümör veya impakte olmuş taşa sekonder ortaya çıkan anormal ampullar kompleks, kanama ortaya çıktıktan sonra kanamanın şiddetini arttırır (62). Son olarak, bir raporda Vater papilla stenozu bağımsız olarak kanama ile ilişkili olarak gösterilmiştir (56).

2.4.5. Kanama Komplikasyonlarının Önlenmesi

ERKP sonrası kanamanın önlenmesi için ilk adım, risk faktörlerine sahip hastaların belirlenmesi, koagülopatiyi düzelterek önlemlerin alınması ve uygun ve dikkatli olarak tekniğin belirlenmesi ile başlar.

ERKP işlemi ile bir müdahale (sfinkterotomi gibi) yapılacaksa, ERKP'den önce tam kan sayımı ve protrombin zamanı/uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) kontrol edilmelidir (23, 94). 50.000 ila 80.000/ μ L'yi aşan bir trombosit sayısı ve <1.2 INR genellikle güvenli bulunmuştur (23, 95-97)

ASGE kılavuzları, yalnızca aktif kanaması, bilinen veya şüphelenilen bir kanama bozukluğu (anormal kanama öyküsü dahil), ilaç kullanımına bağlı olarak artan kanama riski (örn. antikoagülan kullanımı, uzun süreli antibiyotik kullanımı) uzun süreli biliyer obstrüksiyon, malnütrisyon veya kazanılmış koagülopatilerle ilişkili durumları olan hastalarda pıhtılaşma testlerine bakılmasını önermektedir (98). Bununla birlikte, bazı endoskopistler, yüksek bilirubinli, antikoagülan alan veya

kanama diyatezi öyküsü olan hastalarda ERKP öncesi pıhtılaşma testlerine bakılmasını tercih etmektedir (99)

Yüksek riskli hastalarda ES dışında endoskopik papiller balon dilatasyon (EPBD) gibi daha az invaziv bir prosedürün düşünülmesidir (100). ESGE kılavuzlarına göre, biliyer taşları olan yüksek riskli hastalara küçük çaplı (r10 mm) balonlar kullanılarak EPBD yapılabilir (3).

ES sonrası kanama riskinin arttığı bir durum da, hemodiyalizde son dönem böbrek hastalığı olan hastalardadır. Bu hasta popülasyonunda bir yaklaşım, mümkünse sfinkterotomi yerine EPBD'yi düşünmektir. Bir çalışmada, EPBD sonrası kanama oranları ES sonrası ile karşılaştırıldığında daha az görülmüştür (71, 101). Ancak, PEP riski EPBD'den sonra daha yüksektir (102, 103).

Diğer bir alternatif, safra taşlarını vakaların %50'sinde kısmen veya tamamen çözdüğü ve sonraki ekstraksiyonu kolaylaştırdığı gösterildiğinden, ES'siz bir nazobilyer dren veya safra stentinin yerleştirilmesi olabilir (104-106). Uzun süreli stentlemenin dezavantajları, tekrar prosedürlerinin maliyetini ve stent arızası ve kolanjit dahil olmak üzere bu yaklaşımla ilişkili komplikasyonları içerir.

Küçük bir sfinkterotomiye balon dilatasyonu ile birleştirmek perforasyon ve kanama riskini azaltabilir ve kabul edilebilir bir alternatif olarak düşünülmelidir (107).

Aspirin alan hastalarda büyük biliyer taşların çıkarılması için ESGE'nin tavsiyesi, ES artı büyük balon dilatasyonu yerine mekanik litotripsi yapılmasıdır, bu da prosedür içi sık sızıntı ile ilişkilidir ve aspirinin kesilmesini gerektirir (108).

ES yapılmasına karar verildikten sonra hem hastaların koagülasyon profillerinin hem de işlem tekniğinin optimizasyonu yapılmalıdır. ESGE ve ASGE kılavuzları aspirin kullanan hastaların bunu kullanmaya devam etmesini ve mümkünse tienopiridinlerin ES'den 7 gün önce kesilip 3 gün sonra yeniden başlanmasını önermektedir (90, 108).

Endoskopik teknikler ve kesme akımı seçimi de ES sonrası kanama riskini belirlemede önemli faktörlerdir. Büyük veya zor CBD taşları olan vakalarda, büyük (12-20 mm) balonlar kullanılarak yapılan dilatasyonun ardından ES tekniği yüksek başarı oranlarıyla giderek daha fazla kullanılmaktadır. Rajeev ve Freeman tarafından yapılan mevcut literatürün gözden geçirilmesi, bu tekniğin nispeten güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmıştır (107, 109-113).

Kullanılan elektrocerrahi akımının seçimi de ES sonrası kanama riskini belirlemede önemli bir faktördür. Daha eski çalışmalar, saf kesme akımının karışık akımlara kıyasla daha düşük PEP insidansına sahip olduğu fikrini desteklemiştir (86, 114). Güncel çalışmalar, saf kesme ve karışık akımlar arasında PEP'de önemli bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, çoğu çalışma, saf kesme akımının, karışık akımlarla karşılaştırıldığında, ES sonrası kanama sıklığının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bipolar teknoloji, ES sonrası gelişen hemostaz konusunda bir miktar umut vaat etmiştir; ancak veriler sınırlıdır ve bipolar sfinkterotomlar pahalıdır ve monopolar olanlara kıyasla yaygın olarak bulunmaz (84). Bazı operatörler, saf kesme ile başlayarak ve harmanlanmış akımla sfinkterotomiyi tamamlayarak saf kesme ve harmanlanmış akımı sırayla birleştirir. Bu yaklaşım klinik olarak anlamlı ES sonrası kanama oranını azaltmamıştır (114-116). Kesimi "darbe" veya "fraksiyonlara ayırabilen" mikroişlemci kontrollü jeneratörün kullanılması, özellikle daha az deneyimli operatörlerde kontrolsüz "fermuarlı" kesimi azaltmada faydalıdır ve ES sonrası kanama riskini azaltabilir (84).

Koagülopatisi olan veya ES'den sonra sızıntı şeklinde kanaması olan hastalarda sfinkterotomi bölgesine epinefrinin profilaktik enjeksiyonunun geç kanama riskini azalttığı öne sürülmüştür. Randomize prospektif bir çalışmada, hipertonic salin-epinefrin solüsyonunun profilaktik submukozal enjeksiyonu kanamanın önlenmesi için etkili görünmüştür (117). Bu tekniğin ES sonrası kanama riski yüksek hastalarda rutin olarak kullanılması gerekip gerekmediğini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.6. Kanama Komplikasyonlarının Yönetimi

ERKP ilişkili kanama yönetimi, yeterli sıvı resüsitasyonu, koagülopatinin giderilmesi ve gerektiğinde kan transfüzyonunun yapılması ile başlar. Önemli prosedürel kanama veya klinik olarak belirgin kanama endoskopik tedavi girişimi için endikasyondur. En sık uygulanan tedavi çoğu durumda etkin olan sfinkterotomi bölgesine epinefrin enjeksiyonudur (63, 78). Enjekte edilen epinefrin hacmi çalışmalar arasından değişkenlik göstermekle birlikte 0.5 ila 4 ml arasındadır (78). Multipolar elektrokoter gibi termal tedaviler ve argon plazma koagülasyonu tek başına ya da epinefrin enjeksiyonu ile birlikte kullanılabilir (2). Bununla birlikte dualmodalite tedavinin tek başına epinefrin enjeksiyonuna göre üstün olduğunu gösteren randomize çalışma bulunmamaktadır. Balon tamponat yöntemi intraproedüral kanamanın tedavisinde kullanılabilir (118). Kanama bölgesine klips yerleştirilmesi zordur ancak ileri görüşlü bir endoskop kullanılarak işlem kolaylaştırılabilir (119). Termal ve mekanik uygulamalarda pankreatik orifisten uzak durmaya dikkat edilmelidir. Tamamen kaplı kendiliğinden genişleyen metalik stentler (FCSEMS) refrakter postsfinkterotomik kanamalarla ilgili yapılan çalışmalarda çok iyi sonuçlar ortaya koymuştur. FCSEMS'ler ayrıca ampulla ve orta/distal ortak safra kanalından kaynaklanan kanamaları tamponlamak için de kullanılabilir (120, 121). Bu stentlerin maliyeti ve çıkarılması için tekrar işlem gereksinimi olması nedeniyle bu yöntem standart endoskopik tedavilere dirençli kanaması olan hastalar için uygundur.

Anjiyografik embolizasyon ve cerrahi girişim, refrakter kanama için etkin tedavilerdir. Anjiyografik girişimlerin kanamayı kontrol etme başarısı farklı serilerde %83 ila %100 olarak gösterilmiştir ve cerrahi girişimlerden önce düşünülmelidir. Anjiyografik embolizasyon hilumun üzerinden kaynaklanan ve SEMS yerleştirilmesine dirençli distal kanama görülen hemobili vakalarında da kullanılmalıdır (122-124).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan 2021/13-118 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Mayıs 2018-Aralık 2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ünitesi'nde ERKP işlemine alınarak ES uygulanan 666 yetişkin hasta dahil edilmiştir.

3.3. Çalışma Protokolü

Hastaların işlem öncesi aydınlatılmış onamları alınarak demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, laboratuvar verileri, tıbbi özgeçmişleri, kanama ile ilişkili olabilecek risk faktörleri, antiagregan-antikoagülan kullanımları, ERKP endikasyonları kaydedilmiştir. İşleme alınan hastaların papilla konumları ve yapısı, periampüller divertikül varlığı, daha önceden ES'li olup olmadıkları, işlemin biliyer mi pankreatik mi yapıldığı, dilatasyon uygulanıp uygulanmadığı, önkesi kullanılıp kullanılmadığı, papile impakte ya da sıkışık taş varlığı, işlem ile birlikte biyopsi alınıp alınmadığı, işlem sırasında endoskopik kanama durumu ve endoskopist not alınarak, işlem sonrası klinik kanama açısından takip edilmiş ve kanama görülen hastaların kanama şiddeti ve zamanlaması, kan ürünü replasman ihtiyaçları ve mortalite durumu kaydedilmiştir.

3.3.1. Değerlendirilen Laboratuvar Verileri

- Hemoglobin, Beyaz Küre ve Trombosit Sayıları
- INR
- ALT-AST
- ALP-GGT
- Total/Direkt Bilirubin
- Protein-Albümin
- BUN ve Kreatinin
- Amilaz ve Lipaz

3.4. Antiagregan ve Antikoagülanların Yönetimi

Antiagregan ve antikoagülan ilaçların endoskopik işlemler öncesi yönetimi, ESGE ve ASGE kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Sfinkterotomi uygulanan ERKP işlemi her iki derneğin kılavuz önerilerinde de kanama açısından yüksek riskli işlem olarak tanımlanmıştır. Yüksek riskli işlem uygulanacak hastalarda P2Y12 inhibitörlerinin yönetimi açısından tromboz risklerine göre düşük ya da yüksek risk olarak ayrılarak öneriler verilmiştir. Düşük tromboz riski durumları koroner stenti olmayan iskemik kalp hastaları, serebrovasküler olay ve periferik damar hastalığı olarak, yüksek tromboz riski durumu ise koroner arter stenti olarak belirtilmiştir. Yüksek riskli prosedür olan sfinkterotomi uygulanacak ERKP hastalarının düşük tromboz riski durumlarına sahip olması halinde aspirin kullanıyorsa devam edilmesi, klopidogrel, tikagrelor, prasugrel kullanımlarının işlemden 7 gün önce kesilerek kanama olmaması halinde işlemden 1-2 gün sonra tekrar başlanması önerilmiştir. Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandan oluşan yeni nesil oral antikoagülanların (YOAK) ise yüksek riskli prosedür olan sfinkterotomi yapılan ERKP hastalarında son dozlarının işlemden 3 gün önce alınması, işlem sonrası kanama durumu gözetilerek 2-3 gün sonra tekrar başlanması önerilmiştir. Warfarin kullanımı için ise hastalar tromboz açısından yüksek riskli ve düşük riskli gruplar olarak ayrılmıştır. Düşük tromboz riskli durumlar xenograft kalp kapağı, CHADS₂ skoru 4 ve altında olan atriyal fibrilasyonlu hastalar ve venöz tromboemboli sonrası 3 ay geçmiş olan hastalar olarak belirtilerek bu durumlarda hastaların işlemden 5 gün önce warfarini kesmesi, işlemden önce INR kontrol edilerek 1.5 altında olduğunun teyit edilmesi, işlem akşamı warfarinin tekrar başlanması ve 1 hafta sonra tekrar INR kontrol edilerek yeterli antikoagülasyonun sağlanması önerilmiştir. Yüksek tromboz riskli durumlar ise prostetik mitral ya da aort kapağı, prostetik kapak ile birlikte atriyal fibrilasyon varlığı, geçirilmiş serebrovasküler olay ya da geçici iskemik atak ve atriyal fibrilasyon ile birlikte konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş üstü ve diyabet durumlarından üç veya daha fazlasının varlığı, atriyal fibrilasyonla birlikte son 3 ay içinde inme ya da geçici iskemik atak öyküsünün olması, son 3 ay içinde venöz tromboemboli öyküsü, son venöz tromboemboli öyküsünün antikoagülasyon

altında gerçeklemesi olarak belirtilmiştir. Yüksek tromboz riskli durumlarda warfarin kullanımının işlemden 5 gün önce kesilerek, warfarin kesildikten 2 gün sonra düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması, işlem günü DMAH uygulanmaması, işlem akşamı warfarinin tekrar başlanması ve INR hedefi sağlanana kadar DMAH kullanımına devam edilmesi önerilmiştir. Aspirin ise ES’de kanama riski açısından güvenli olarak belirtilerek kesilmeden devam edilmesi önerilmiştir (125). Çalışmaya alınan hastalarda bu öneriler uygulanmıştır.

3.5. Kanama Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi ve Tanımlar

ERKP sonrası sfinkterotomi ilişkili kanamalar, ASGE ve ESGE kılavuzlarında belirtilen kriterler kullanılarak kanama şiddetine göre hafif, orta, şiddetli; kanama zamanına göre ise ani ve geç kanama olarak kategorize edilmiştir (22).

Hafif kanama, klinik kanama kanıtının olması, hemoglobinin 3 g/dL’den daha az düşüşü ve transfüzyon ihtiyacının olmaması; orta derece kanama, kan transfüzyonu ihtiyacının 4 üniteden fazla olmaması ve anjiyografik ya da cerrahi girişim gereksiniminin olmaması; şiddetli kanama ise transfüzyon ihtiyacının 5 ünite ve daha fazla olması ya da anjiyografik ya da cerrahi girişim gereksinimi olarak belirtilmiştir (22).

Hemen kanama, işlem sırasında veya hemen sonrasında meydana gelen kanamayı, geç kanama ise sfinkterotomiden birkaç saat sonra ortaya çıkan kanama olarak tanımlanmıştır (22).

Endoskopik kanamalar işlem esnasında sfinkterotomi sonrası gözlenen kanamalar olup Wilcox ve arkadaşlarının (78) tanımlamalarına göre kategorize edilmiştir. Sfinkterotomi sonrası kan gzlenmemişe kansız, kan mevcutsa ancak belirgin bir kan akışı yoksa *trickle* (damlama) şeklinde kanama, algılanabilir bir kan akışı varsa *oozing* (sızıntı) şeklinde kanama, arteriyel kanamayı gösteren pulsatil kan akımı ise pulsatil kanama olarak ifade edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmaya ait tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.25 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama±SS veya ortanca (IQR) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle incelendi. Bağımsız kategorik grup karşılaştırmalarında χ^2 veya Exact testlerinden yararlandı. Sürekli değişkenlerde ise bağımsız grup karşılaştırmalarında yerine göre T testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonlanım noktalarını öngörmedeki bağımsız etkenler, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Karakteristikleri

Çalışmaya dahil edilen 666 hastanın yaş ortalaması 58.58 (SS: 17.98) idi. Hastaların %54.8'i (n=365) kadın, %45.2'si (n=301) erkek idi. Çalışmaya alınan kadınların yaş ortalaması 56.99, erkeklerin yaş ortalaması ise 60.50 olarak görüldü. Kadın ve erkek sayıları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı saptandı (p=0.013). Erkeklerin yaş ortalaması da kadınların yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek görüldü (p=0.012). Çalışmaya dahil edilen hastaların %53.6'sı (n=357) herhangi bir komorbid hastalığa sahip değilken, hastaların %13.1'i (n=87) malignite, %10.5'i (n=70) koroner arter hastalığı ve %9.3'ü (n=62) hipertansiyon tanılarına sahipti. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta Karakteristikleri

Demografik Bilgiler (n=666)		Ortalama (yıl)	Standart Sapma
Yaş		58.58	17.98
Cinsiyete Göre Yaş	Kadın (54.8%, 365)	56.99	18.72
	Erkek (45.2%, 301)	60.50	16.8
Komorbid Hastalıklar		Yüzde (%)	Hasta Sayısı
Hipertansiyon		9.3%	62
Diabetes Mellitus		8.4%	56
Koroner Arter Hastalığı		10.5%	70
Serebrovasküler Olay		1.1%	7
Malignite		13.1%	87
Kronik Böbrek Hastalığı		0.8%	5
Kronik Karaciğer Yetmezliği		0.8%	5
Konjestif Kalp Yetmezliği		0.8%	5
Sepsis		1.7%	11
Karaciğer Nakli		4.8%	32
Kalp Kapak Hastalığı		1.2%	8
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı		1.1%	7
Komorbid Hastalık Yok		53.6%	357

Çalışmaya alınan hastaların %88.6'sı (n=590) herhangi bir antiagregan ya da antikoagülan ilaç kullanmazken, %11.4'ü (n=76) en az bir antiagregan ya da antikoagülan ilaç kullanıyordu. Hastaların en sık kullandığı antitrombotik %3.2(n=21) ile ASA (asetilsalisilik asit) olarak saptandı. Bunu %2.3 ile (n=15) NOAK kullanımı, %2 ile (n=13) klopidogrel kullanımı, %1.8 ile (n=12) DMAH ya da heparin kullanımı, %1.5 ile (n=10) warfarin kullanımı ve %0.8 ile ASA+klopidogrel kullanımı izledi. Antitrombotik ajan kullanımına ait bilgiler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Antitrombotik İlaç Kullanımı Bulguları

İlaç	Değer%(n=666)
Antitrombotik ajan kullanmayan	88.6% (590)
ASA*	3.2% (21)
Klopidogrel	2.0% (13)
ASA*+Klopidogrel	0.8% (5)
Warfarin	1.5% (10)
DMAH**/Heparin	1.8% (12)
YOAK***	2.3% (15)

*ASA: Asetilsalisilik Asit, **DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagülan

Çalışmaya alınan hastaların ERKP tanı/prezentasyonlarına bakıldığında en sık %64 (n=426) ile koledok taşı ve ilişkili işlem yapıldığı görüldü. Hastaların tanı ve prezentasyonları Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tanı/Prezentasyon ile İlgili Bulgular

Tanı/Prezentasyon	Yüzde	Hasta Sayısı
Koledok Taşı İlişkili	64%	426
İntrahepatik Taş	0.5%	3
Oddi Sfinkter Disfonksiyonu	2.9%	19
Safra Kaçakları	2%	13
Distal Benign ve Malign Darlıklar	15.5%	103
Hiler Benign ve Malign Darlıklar	7.5%	50
Pankreas Kanalına Müdahale	6.6%	44
Diğer	1.2%	8

Çalışmaya alınan hastaların %21'ine (n=140) profilaktik NSAİİ verilmişti. %97.6'sında (n=650) papilla normal lokalizasyonda görüldü. Hastaların %76.7'si (n=511) naiv papillaya sahipken %9.5'ine (n=63) daha önceden ES uygulanmıştı. Sfinkterotomi işlemi hastaların %94.3'üne (n=628) biliyer olarak uygulanırken pankreatik sfinkterotomi %4.4'üne (n=29), minör papilla yoluyla pankreatik sfinkterotomi ise %4.1'ine (n=27) uygulandı. Hastaların %19.1'ine (n=127) önkesi uygulanırken, %4.5'inden (n=30) biliyer ya da pankreatik biyopsi alındı. Hastaların %1.7'sinin (n=11) papile impakte taşı olduğu görüldü. İşlemlerin %80.5'i (n=536) deneyimli tek bir endoskopist tarafından yapılırken %19.5'i (n=130) deneyimi az çeşitli endoskopistler tarafından uygulandı. Hastalara uygulanan ERKP işlemi ile ilgili bilgiler Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. İşlem ile İlgili Bulgular

İşlem Özelliği		Yüzde (%)	Değer(n=666)
Profilaktik NSAİİ kullanımı		21%	140
Cerrahi ile anatomik değişiklik		0.8%	12
Papilla Normal Lokalizasyonda		97.6%	650
Naive Papilla		76.7%	511
Periampüller Divertikül Varlığı		15.5%	103
Eski Endoskopik Sfinkterotomi		9.5%	63
Sfinkterotomi	Biliyer	94.3%	628
	Pankreatik	4.4%	29
	Minör Papilladan Pankreatik	4.1%	27
İşlem	Biliyer İşlem	91.6%	610
	Pankreatik İşlem	6.6%	44
	Biliyer+Pankreatik İşlem	1.8%	12
Dilatasyon	Biliyer Dilatasyon	9.3%	62
	Papiller Dilatasyon	21.5%	143
	Pankreatik Kanal Dilatasyonu	1.7%	11
Önkesi		19.1%	127
Biliyer/Pankreatik Biyopsi		4.5%	30
Papile İmpakte Taş		1.7%	11
Endoskopist	Deneyimli	80.5%	536
	Deneyimi az	19.5%	130

Çalışmaya alınan hastaların hemogloblin (Hb), trombosit sayısı (PLT), beyaz küre sayıları (WBC), total protein düzeyleri, uluslararası normalleştirilmiş oranları (INR), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total ve direkt bilirubin, albümin, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinden oluşan laboratuvar verileri Tablo 4.5.' te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Laboratuvar Verileri

Test	Ortalama Değer(Birim)	Min	Max	Standart Sapma
Hb	12.6	6.7	16.8	1.74
PLT	240	39	811	83.6
WBC	7.26	1.4	24.9	2.37
Total Protein	6.71	3.9	9.5	0.85
Test	Ortalama Değer(Birim)	Min	Max	IQR (Interquartile Range)
INR	1.05	0.83	1.73	0.15
ALT	77	3	2309	163
AST	53	9	1601	95
ALP	198	34	1756	226
GGT	233	6	2308	353
Total Bilirubin	1.32	0.13	36.0	3.65
Direkt Bilirubin	0.55	0.02	28.0	2.31
Albümin	3.7	1.51	8.10	0.77
BUN	14	1.74	89.0	9.4
Kreatinin	0.74	0.28	5.60	0.31
Pankreatik Amilaz	65	4	5311	70
Lipaz	36	0	7999	78

*Hb: Hemogloblin, PLT: Trombosit Sayısı, WBC: Beyaz Küre Sayısı, INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, ALT: Alanin Transaminaz, AST: Aspartat Transaminaz, ALP: Alkalin Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, BUN: Kan Üre Nitrojeni

4.2. Komplikasyonlar

Çalışmaya alınan hastalarda en sık gözlenen komplikasyon %2.9 (n=19) ile pankreatit olarak saptandı. Kanama komplikasyonu %2.6 (n=17), perforasyon %0.6 (n=4), kolanjit %0.2 (n=1) ve kolesistit de %0.2 (n=1) sıklığında saptandı. İşlem ile ilgili mortalite saptanmadı. Komplikasyon sıklıkları Tablo 4.6.' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Komplikasyon Bulguları

Komplikasyon	Sıklık (%)	Hasta Sayısı(n=666)
Pankreatit	2.9%	19
Kanama	2.6%	17
Perforasyon	0.6%	4
Kolanjit	0.2%	1
Kolesistit	0.2%	1
İşlem ilişkili Mortalite	-	-

4.3. Kanama Komplikasyonları ile İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların %2.4'ünde (n=16) endoskopik olarak kanama görülürken, %2.6'sında (n=17) klinik kanama saptandı. Endoskopik kanama tipleri ise %1.8 *trickle*, %0.6 *oozing* şeklinde olarak görüldü. Pulsatil kanama izlenmedi. Çalışmaya alınan hastalarda endoskopik olarak pulsatil kanama görülmedi. Klinik olarak kanama saptanan hastaların büyük çoğunluğu (%71, n=12) hafif kanama şeklinde görüldü. Orta şiddette kanama klinik kanamaların %23'ünü (n=4) oluştururken, 1 hastada ise (%6) 5 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu replasmanı gerektiren şiddetli kanama görüldü. Zamanlamasına göre kanamaların %59'u ani kanama şeklinde görülürken (n=10), %41'si ise (n=7) geç kanama şeklinde kendini gösterdi. Kanama komplikasyonlarının bulguları Tablo 4.7.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Kanama Komplikasyonu Bulguları

	Sıklık (%)	Hasta Sayısı(n)
Endoskopik Kanama	2.4%	16
Trickle	1.8%	12
Oozing	0.6%	4
Pulsatil	-	-
Klinik Kanama	2.6%	17
Hafif	1.8%	12
Orta	0.6%	4
Şiddetli	0.2%	1
Erken Kanama	1.5%	10
Geç Kanama	1.1%	7

Erkeklerde endoskopik kanama sıklığı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%4 vs. %1.1, $p=0.015$). Klinik olarak kanamada ise kadın ve erkek arasında anlamlı fark görülmedi (%1.6 vs %3.7, $p=0.102$). Hastaların en az bir komorbid hastalığa sahip olması ile komorbid hastalığı bulunmaması arasında kanama komplikasyonları açısından anlamlı bir fark bulunmadı (%3.2 vs %2.0, $p=0.298$). Ancak koroner arter hastalığı olanlarda endoskopik ve klinik kanama sıklığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (endoskopik kanama %10 vs %1.5, $p=0.001$; klinik kanama %8.6 vs %1.8, $p=0.005$). Yine sepsis tablosunda olan hastalarda da endoskopik ve klinik kanama sıklığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (endoskopik kanama %18.2 vs %2.1, $p=0.026$; klinik kanama %18.2 vs %2.3, $p=0.029$). Diğer komorbiditelere sahip hastalarda kanama komplikasyonları açısından komorbiditesi bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastalarda tanı/prezentasyon grupları arasında kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastalar arasında antitrombotik ilaç kullanan hastalarda endoskopik ve klinik kanama sıklığı kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü (endoskopik kanama %10.5 vs %1.4, $p<0.001$; klinik kanama %11.8

vs %1.4, $p<0.001$). Antitrombotik ilaç kullanan hastalar arasında kanama tipi, şiddeti ve zamanlamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Antitrombotik kullanımına göre kanama komplikasyonu özellikleri Tablo 4.8. 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Antitrombotik Kullanımına Göre Kanama Komplikasyonları Bulguları

	AT* kullanmayan (%) n=590	AT* kullanan (%) n=76	p
Endoskopik Kanama	1.4% (8)	10.5% (8)	<0.001
<i>Trickle</i>	0.8% (5)	9.2% (7)	0.569
<i>Oozing</i>	0.5% (3)	1.3% (1)	
Pulsatil	-	-	
Klinik Kanama	1.4% (8)	10.8% (9)	<0.001
Hafif	1.2% (7)	6.6% (5)	0.429
Orta	0.2% (1)	3.9% (3)	
Şiddetli	-	1.3% (1)	
Erken Kanama	1.0% (6)	5.3% (4)	0.335
Geç Kanama	0.3% (2)	6.6% (5)	

*AT: Antitrombotik ilaç

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar verilerinden yalnızca kreatinin ile kanama arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup (endoskopik kanama $p=0.018$, klinik kanama $p=0.016$), Hb, PLT, INR, BUN gibi diğer laboratuvar verileri ile kanama arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Hastaların yaşları ile kanama arasında ise; hastaların yaşlarının artması ile endoskopik kanama riski arasında anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.207$), klinik kanama ile anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.041$).

Hastalara işlem öncesi profilaktik NSAİİ verilmesi ile endoskopik ve klinik kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (endoskopik kanama %6.4 vs %1.3, $p=0.002$; klinik kanama %5.7 vs %1.7, $p=0.014$). Hastaların periampüller divertikülü bulunması ile klinik kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (%5.8 vs %2, $p=0.035$) bu ilişki endoskopik kanama komplikasyonunda saptanmadı (%3.9 vs %2.1, $p=0.29$). Kanama komplikasyonları görülen hastaların hiçbirinin cerrahi ile anatomik değişikliği mevcut değildi. Yine kanama

komplikasyonlarının tamamı papilla konumu normal pozisyonda olan hastalarda görüldü. Papil yapıları ile kanama komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların daha önceden ES geçirmiş olmaları ile kanama komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Önkesi yapılması ile kanama komplikasyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sfinkterotomi işleminin biliyer ya da pankreatik yapılması, işlemin biliyer ya da pankreatik olması, dilatasyon işleminin uygulanması, biyopsi alınması, papile impakte ya da sıkışık taş varlığı ile kanama komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Endoskopist deneyimi ile kanama komplikasyonları arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (%2.4 vs %2.3, p=0.618).

Endoskopik kanama görülen hastalarda görülmeyenlere göre klinik kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı görüldü (%68.8 vs %0.9, p<0.001).

Klinik kanamaların tek değişkenli lojistik regresyon analizi bulguları Tablo 4.9. 'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Klinik Kanama Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Kanama var(%) (n=17)	Kanama yok(%) (n=649)	Odds Ratio (95% CI)	p
Yaş, yıl (SS)	67.3 (±18.0)	58.3(±17.9)	1.03(1.00-1.06)	0.045
Cinsiyet				
Erkek	11 (%64.7)	290 (%43.9)	2.27(0.82-6.21)	0.111
Kadın	6 (%35.3)	359 (%56.1)		
Komorbidite				
Koroner Arter Hastalığı	6 (%35.3)	64 (%9.8)	4.98(1.78-13.93)	0.002
Serebrovasküler Olay	1 (%5.9)	6 (%0.9)	6.69(0.76-58.9)	0.086
Hipertansiyon	2 (%11.8)	60 (%9.2)	1.30(0.29-5.86)	0.725
Diyabet	2 (%11.8)	54 (%8.3)	1.46(0.32-6.59)	0.616
Malignite	1 (%5.9)	86 (%13.3)	0.40(0.05-3.12)	0.389
Sepsis	2 (%11.8)	9 (%1.4)	9.48(1.88-47.69)	0.006
Kronik Karaciğer Yetmezliği	-	5 (%0.8)		0.999
Kalp Yetmezliği	1 (%5.9)	4 (%0.6)	10.07(1.06-95.30)	0.044
Antitrombotik İlaç Kullanımı	9 (%52.9)	67 (%10.3)	9.77(3.64-26.17)	<0.001
Antiagregan Kullanımı	5 (%29.4)	36 (%5.5)	7.09(2.37-21.23)	<0.001
Antikoagülan Kullanımı	5 (%29.4)	32 (%4.9)	8.03(2.66-24.18)	<0.001
Profilaktik NSAİİ Kullanımı	8 (%47.1)	132 (%20.3)	3.48(1.31-9.19)	0.012
Periampüller Divertikül	6 (%35.3)	97 (%14.9)	3.10(1.12-8.59)	0.029
Endoskopist				
Deneyimli	15 (%88.2)	521 (%80.3)	0.54(0.12-2.40)	0.421
Daha Az Deneyimli	2 (%11.8)	128 (%19.7)		

Klinik kanamaların değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde ise yaş (OR: 0.996, CI: 0.959-1.034, p=0.835), cinsiyet (OR: 1.76, CI: 0.595-5.21, p=0.307), koroner arter hastalığı (OR: 1.96, CI: 0.517-7.44, p=0.322) ve periampüller divertikül varlığı (OR: 1.97, CI: 0.621-6.258, p=0.25) istatistik olarak anlamlı risk oluşturmazken, profilaktik NSAİİ kullanımı (OR: 3.89, CI: 1.36-11.13, p=0.011), antiagregan ajan kullanımı (OR: 6.43, CI: 1.52-27.05, p=0.011), antikoagülan ajan kullanımı (OR: 7.12, CI: 1.9-26.7, p=0.004) ve sepsisin (OR: 19.2, CI: 2.98-123.7, p=0.002) ERKP sonrası klinik kanama için bağımsız prediktörler olduğu gösterildi. Klinik kanamanın çok değişkenli lojistik regresyon analizi bulguları Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Klinik Kanama Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Odds Ratio (%95 CI)	p Değeri
Yaş	0.99 (0.95-1.03)	0.83
Erkek Cinsiyet	1.76 (0.59-5.21)	0.307
Koroner Arter Hastalığı	1.96 (0.51-7.44)	0.322
Periampüller Divertikül	1.97 (0.62-6.25)	0.250
Sepsis	19.2 (2.98-123.75)	0.002
Antiagregan Kullanımı	6.43 (1.52-27.05)	0.011
Antikoagülan Kullanımı	7.12 (1.90-26.71)	0.004
Profilaktik NSAİİ Kullanımı	3.89 (1.36-11.13)	0.011

5. TARTIŞMA

Pankreatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yeri bulunan ERKP işleminin komplikasyonlarının tam olarak anlaşılması ve tanınması, işleme bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik bir öneme sahiptir (20). ERKP işleminin ayrılmaz bir parçası olan ES ERKP ilişkili kanamaların büyük kısmından sorumludur (12). ERKP ilişkili kanama için risk faktörlerini belirlemek için çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışmalar yapılmıştır (71, 72, 126, 127). ERKP ilişkili kanama için risk faktörleri ESGE'nin 2020 yılında ERKP ilişkili advers olaylar için yayınladığı rehberde antikoagülan kullanımı, platelet sayısının <50.000/mm³ olması, siroz, son dönem böbrek yetmezliği, intraprosedürel kanama, endoskopist deneyiminin azlığı ve önkesi sfinkterotomi ile başarısız kanülasyon olarak belirtilmiştir (22).

Çok sayıda prospektif çalışmada ERKP ile ilgili kanama insidansı %1 ila 2 olarak belirtilmiştir (23, 56-60). Bazı çalışmalar, yalnızca hematolojik parametrelerde bir azalma veya ES sırasında gözlenen herhangi bir kanama ile oluşan gizli kanamayı içeren daha liberal bir tanımı kullanması nedeniyle ES sonrası kanama insidansını %10-12 kadar yüksek kanama insidansları bildirmiştir (61-63). 21 çalışmayı ve 16.000'den fazla hastayı kapsayan bir derlemede ERKP sonrası kanama komplikasyonu insidansı %1.3 ve mortalite %0.05 olarak görülmüş, kanama saptanan hastaların %29'unda ise kanamanın şiddetli olduğu gözlenmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise kanama komplikasyonu insidansı %2.6 olarak saptandı. Şiddetli kanama ise kanama komplikasyonlarının ancak %5.8'ini oluşturuyordu. İşlem ile ilgili mortalite ise saptanmamıştı.

ES ilişkili kanama komplikasyonlarının risk faktörlerinin değerlendirildiği daha önceki çalışmalarda cinsiyet ile kanama komplikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (20, 128-133). Bizim çalışmamızda ise klinik olarak anlamlı kanama komplikasyonları açısından erkek ve kadınlar arasında fark saptanmamasına karşın, endoskopik kanama sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (%4 vs %1.1, p=0.015). Ancak burda belirtilmelidir ki

çalışmamıza alınan erkek hastaların yaş ortalaması, kadın hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti (60.5y vs 56.9y, $p=0.012$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de erkek cinsiyetin endoskopik kanama için bağımsız prediktör olduğu gösterildi ancak buradaki istatistiksel anlam zayıf olarak görüldü (OR:3.43, CI: 0.995-11.856, $p=0.051$).

Komorbid hastalıklar ile kanama komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, kronik karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği ile kanama riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olmasına karşın (129, 132), bizim çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastaların kanama komplikasyonları açısından risk teşkil etmediği saptandı. Çalışmamıza alınan hastalarda kronik böbrek hastalığının ya da kronik böbrek yetmezliğinin evrelendirilmesi yapılmamıştır. Bu hastalarda ERKP işlemi kanama komplikasyonunu azaltmak amacıyla heparin kullanılmadan yapılan bir diyaliz işleminden sonra uygulanmıştır. Çalışmamızda komorbid hastalıklar içinde koroner arter hastalığı çok değişkenli lojistik regresyon analizinde endoskopik kanama için bağımsız bir prediktör olarak saptanmasına karşın, bu durum klinik kanama komplikasyonlarının çok değişkenli analizinde görülmemiştir.

Laboratuvar verileri ile kanama komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha önceki çalışmalarda, platelet sayısının <50.000 olması ve yüksek kreatinin seviyeleri ile kanama riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve bu durumlar kanama açısından bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmişlerdir (129, 130). Bizim çalışmamızda kreatinin yüksekliği ile hem endoskopik hem de klinik kanama komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (endoskopik kanama $p=0.018$, klinik kanama $p=0.016$). Ancak bu ilişki platelet sayısı ile kanama arasında gözlenmemiştir. Çünkü platelet sayısı <50.000 olan hastalara kesi işlemi yapılmamıştır.

ERKP işleminin en sık görülen komplikasyonu olan pankreatitin önlenmesi için kullanılan profilaktik NSAİİ verilmesi ile kanama komplikasyonu arasında bugüne kadar yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (23,

134). Bizim çalışmamızda ise profilaktik NSAİİ verilmesi ile endoskopik ve klinik kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu ilişki endoskopik kanamada daha belirgin olarak görülürken klinik kanamada bu ilişkinin daha zayıf olduğu gözlemlendi (endoskopik kanama %6.4 vs %1.3, $p=0.002$; klinik kanama %5.7 vs %1.7, $p=0.014$).

Hastaların periampüller divertikülünün bulunması kanama komplikasyonu açısından 1994 ve 1995 yıllarında yapılan iki çalışmada bir risk faktörü olarak saptanmışken (63, 93), daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (129, 132, 134, 135). Bizim çalışmamızda ise periampüller divertikül bulunması ile klinik kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (%5.8 vs %2, $p=0.035$). Ancak bu ilişki klinik kanamanın çok değişkenli lojistik regresyon modelinde saptanamamıştır (OR: 1.97, CI: 0.621-6.258, $p=0.25$).

Literatürde yer alan az sayıda çalışma hastaların Billroth II anatomisine sahip olması, impakte olmuş taşa sekonder ortaya çıkan ampullar kompleks olması ve papilla stenozu ile kanama komplikasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (56, 67, 135). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise cerrahi ile anatomik değişiklik, papilla yapısı ve konumu ile kanama komplikasyonu arasında bir ilişki görülmemiştir.

Önkesi sfinkterotomi ile kanama komplikasyonu arasındaki ilişki, geniş bir prospektif çok merkezli İtalyan çalışmasında gösterilmiştir (OR=2.45, %95 CI: 1.6-5.39) (56). Ancak bu ilişki bizim çalışmamızda saptanmamıştır.

ERKP ilişkili komplikasyonlarda en önemli risk faktörlerden birisi de endoskopist deneyimi olarak belirtilmiş ve çeşitli çalışmalarda endoskopist deneyiminin azlığı ile kanama komplikasyonu riski arasındaki ilişki gösterilmiştir (20, 23, 132). Bizim çalışmamızda ise bu ilişki gözlenmemiştir. Bu durumun nedeni, daha az deneyimli endoskopistlerin sfinkterotomi işlemini deneyimli endoskopistin gözlemi altında uygulaması olabilir.

ES ilişkili kanama komplikasyonlarının en önemli risk faktörlerinden bir tanesi de antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımınıdır. 2017 yılında 513 hastayı kapsayan bir çalışmada 39 antiagregan ilaç kullanan hastanın 14'ünde kanama görülmüş ve bu

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR:4.95, %95 CI 2.25-10.90, $p<0.01$) (129). Çalışmamıza alınan hastaların içinde 41 hastanın aspirin, klopidogrel ya da aspirin ve klopidogrel kombine tedavi kullandığı görüldü ve bu hastaların 4'ünde endoskopik, 5'inde ise klinik olarak kanama saptandı ve bu fark önceki çalışmalara benzer şekilde anlamlı bulundu (klinik kanama: OR: 6.43, CI: 1.52-27.05, $p=0.011$). Antikoagülan ilaç kullanımı Nakaji ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kanama için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış ve OR: 4.39, %95 CI 1.53-12.6, $p=0.022$ olarak belirtilmiştir (130). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde antikoagülan ilaç kullanımı OR: 7.12, CI: 1.9-26.7, $p=0.004$ ile klinik kanama için bağımsız bir prediktör olarak görüldü. Antiagregan ya da antikoagülan ilaçların altgrup analizleri yapıldığında ilaçlar arasında klinik kanama riski açısından anlamlı bir fark saptanmazken, kanama tipi ya da zamanı ile de ilişkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızda antiagregan ve antikoagülanların işlem sonrası kaçınıcı günde başlandığı ile ilgili veriler tutulmamıştır. Ayrıca çalışmamızda mevcut kılavuz önerileri kullanılmış, antiagregan ve antikoagülan ilaçların kılavuz önerilerinden daha önce kesildiği ve işlemden sonra daha geç başlandığı prospektif kontrollü çalışmalar bu ilaçların yönetimi ile ilgili daha faydalı sonuçlar içerebilir.

Intraprosedürel kanama, ERKP ilişkili kanama riski açısından önemli bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda endoskopik kanama olarak tanımladığımız intraprosedürel kanama, 2018 yılında Nakaji ve arkadaşlarının 1518 hastada yaptıkları çalışmada kanama komplikasyonu ile güçlü bir ilişki göstermiştir (OR:4.28, %95CI 2.3-7.97, $p<0.001$) (130). Bu ilişki bizim yaptığımız çalışmada da güçlü bir şekilde gösterilmiştir ($p<0.001$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ERKP işleminin biliyer ve pankreatik hastalıkların tanı ve tedavisinde gün geçtikçe artan bir önemi bulunmaktadır. Bunun yanında ERKP işleminin yaygınlaşması ile prosedür ile ilgili komplikasyonları bilmek ve tanımak, bu komplikasyonların yönetimi için temel basamaktır. ERKP işleminin pankreatit, kolanjit, kolesistit ve perforasyon gibi komplikasyonlarının yanı sıra, kardiyovasküler, serebrovasküler ve pulmoner hastalıklar nedeniyle giderek kullanımı artan antitrombotik ilaçların önemli bir risk faktörü olduğu kanama komplikasyonları da bulunmaktadır. Kanama komplikasyonları ERKP işleminin sıklıkla ayrılmaz bir parçası olan endoskopik sfinkterotomi ile yakından ilişkilidir. Literatürde kanama komplikasyonlarının risk faktörleri ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Çalışmaya endoskopik sfinkterotomi uygulanan ve 76'sı antitrombotik kullanan 666 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 58.5 olarak görüldü. Hastaların %54.8'i kadındı. Hastaların %53.6'sının herhangi bir komorbid hastalığı bulunmazken, %13.1'inin malignitesi, %10.5'inin koroner arter hastalığı, %9.3'ünün hipertansiyonu mevcuttu.

Çalışmamızda antitrombotik ilaç kullanımının yanı sıra profilaktik NSAİİ kullanımı (OR: 3.89, CI: 1.36-11.13, p=0.011), kreatinin düzeyi (p=0.016) ve sepsis (OR: 19.2, CI: 2.98-123.7, p=0.002) ERKP sonrası klinik kanama için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı, periampüller divertikül varlığı ile kanama komplikasyonları arasında ilişki saptanmasına rağmen, bu ilişki çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yoktu.

Antitrombotik kullanan 76 hastanın (%11.4), 21'i ASA (%3.2), 15'i YOAK (%2.3), 13'ü klopidogrel (%2.0), 5'i ASA ve klopidogrel (%0.8), 12'si DMAH (%1.8), 10'u warfarin (%1.5) kullanıyordu. Hastaların antitrombotik kullanımları yüksek kanama riskli işlem sayılan endoskopik sfinkterotomi öncesi ASGE önerileri doğrultusunda yönetildi. Önerilerin uygulanmasına rağmen ASA dahil antitrombotik kullanan hastaların endoskopik ve klinik kanama sıklıkları antitrombotik ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek görüldü (endoskopik kanama %10.5 vs %1.4,

p<0.001; klinik kanama %11.8 vs %1.4, p<0.001). Antiagregan ve antikoagülanlar ayrı olarak incelendiğinde de bu ilişkinin korunduğu saptandı (antiagregan ajan kullanımı: OR: 6.43, CI: 1.52-27.05, p=0.011, antikoagülan ajan kullanımı: OR: 7.12, CI: 1.9-26.7, p=0.004). Antiagregan ve antikoagülan ilaçların endoskopik işlemler öncesi ve sonrası için yönetimi ile ilgili ESGE, ASGE ve BSG kılavuzları mevcuttur. 2016 yılında yayınlanan BSG ve ESGE kılavuzlarındaki öneriler, 2021 yılında güncellenerek, P2Y12 inhibitörlerinin işlemden 5 gün önce kesilmesi önerisi yerine 7 gün önce kesilmesi önerisi getirilmiş, NOAK kullanımlarının işlem öncesi en az 48 saat önce kesilmesi önerisi de 3 gün olarak değiştirilmiştir. Antiagregan ve antikoagülan ilaçlar ile ilgili mevcut kılavuzların önerilerini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Sonuç olarak, antiagregan ve antikoagülanların yönetimi ile ilgili mevcut kılavuzların revize edilmiş önerileri ile birlikte bile kanama riskinin devam etmesi, bu çalışma bulguları başka çalışmalarla da doğrulanırsa, yeni önerilerin yapılmasını gerektirir. Bu süreçte yüksek riskli hastalarda işlem sonrası kanama komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Birden fazla risk faktörüne sahip olan hastalarda metalik stent uygulanması gibi önleyici tedbirlerin alınması düşünülmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1781-8.
2. Ferreira LE, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2850-8.
3. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut.* 2016;65(3):374-89.
4. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):3-16.
5. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968;167(5):752-6.
6. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc.* 1974;20(4):148-51.
7. Şahin B. ERCP'nin Tarihçesi. 1.Baskı ed. Parlak E, editor: Türk Gastroenteroloji Vakfı; 2012 2012.
8. Classen M, Demling L. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1974;99(11):496-7.
9. Vaishali MD, Agarwal AK, Upadhyaya DN, Chauhan VS, Sharma OP, Shukla VK. Magnetic resonance cholangiopancreatography in obstructive jaundice. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(10):887-90.
10. Săftoiu A, Vilman P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound.* 2009;37(1):1-17.
11. Zandrino F, Benzi L, Ferretti ML, Ferrando R, Reggiani G, Musante F. Multislice CT cholangiography without biliary contrast agent: technique and initial clinical results in the assessment of patients with biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2002;12(5):1155-61.
12. Peter B. Cotton JWL. ERCP The Fundamentals. Third Edition ed: Wiley Blackwell; 2020.
13. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19(1):1-26.
14. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):32-47.
15. Buxbaum JL, Buitrago C, Lee A, Elmunzer BJ, Riaz A, Ceppa EP, et al. ASGE guideline on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2021;94(2):207-21.e14.
16. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):795-803.
17. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1127-31.
18. Adler DG, Lieb JG, 2nd, Cohen J, Pike IM, Park WG, Rizk MK, et al. Quality indicators for ERCP. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):91-101.
19. Mark Feldman LSFMHS. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease : Pathophysiology, Diagnosis, Management.: Seventh edition. Philadelphia : Saunders, [2002] ©2002; 2002.

20. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):1-10.
21. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):446-54.
22. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020;52(2):127-49.
23. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335(13):909-18.
24. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1414-22.
25. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383-93.
26. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):143-9.e9.
27. Weiser R, Pencovich N, Mlynarsky L, Berliner-Senderey A, Lahat G, Santo E, et al. Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: Experience of a tertiary center. *Surgery.* 2017;161(4):920-9.
28. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy.* 2002;34(4):293-8.
29. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(1):80-8.
30. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):3-16.
31. Ting PH, Luo JC, Lee KC, Chen TS, Huang YH, Hou MC, et al. Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography cholecystitis: The incidence and risk factors analysis. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(8):733-6.
32. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, Brandabur JJ, Traverso LW, Raltz S. Endoscopic pancreatic duct sphincterotomy: Indications, technique, and analysis of results. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1994;40(5):592-8.
33. Sherman S, Lehman GA. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: Techniques and complications. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 1998;8(1):115-24.
34. Jakobs R, Benz C, Leonhardt A, Schilling D, Pereira-Lima JC, Riemann JF. Pancreatic endoscopic sphincterotomy in patients with chronic pancreatitis: A single-center experience in 171 consecutive patients. *Endoscopy.* 2002;34(7):551-4.
35. Endoscopic Pancreatic Sphincterotomy: Indications and Complications FAU - Joo, Yong Won FAU - Yoon, Jai Hoon FAU - Cho, Seung Chul FAU - Lee, Kang Nyeong FAU - Ha, Na Rae FAU - Lee, Hang Lak FAU - Lee, Oh Young FAU - Yoon, Byung Chul FAU - Choi, Ho Soon FAU - Hahm, Joon Soo FAU - Lee, Dong Hoo FAU - Lee, Min Ho. *Korean J Intern Med.* 2009;24(3):190-5.
36. Bakman Y, Freeman ML. Update on biliary and pancreatic sphincterotomy. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2012;28(5):420-6.

37. Cho CL, Yuen KK, Yuen CH, Chong LC, Chu RW. Splenic laceration after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hong Kong Med J*. 2008;14(2):145-7.
38. Lo AY, Washington M, Fischer MG. Splenic trauma following endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Surgical Endoscopy*. 1994;8(6):692-3.
39. Wu WC, Katon RM. Injury to the liver and spleen after diagnostic ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1993;39(6):824-7.
40. Furman G, Morgenstern L. Splenic injury and abscess complicating endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgical Endoscopy*. 1993;7(4):343-4.
41. Trondsen E, Rosseland AR, Moer A, Solheim K. Rupture of the spleen following endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Case report. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1989;155(1):75-6.
42. Deist TJ, Freytag A. Splenic rupture after ERCP. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2003;41(6):579-82.
43. Orlando G, Bellini P, Borioni R, Pace A. Laparoscopic cholecystectomy and the Peter Pan syndrome. *Surgical endoscopy*. 2000;14(8):767-8.
44. McArthur KS, Mills PR. Subcapsular hepatic hematoma after ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(2):379-80.
45. Cárdenas A, Crespo G, Balderramo D, Bordas JP, Sendino O, Llach J. Subcapsular liver hematoma after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in a liver transplant recipient. *Ann Hepatol*. 2008;7(4):386-8.
46. Risher WH, Smith JW. Intraperitoneal hemorrhage from injury to the gastroepiploic artery: a complication of endoscopic retrograde sphincterotomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1990;36(4):426-7.
47. Milanchi S, Magner D, Lo SK, Klein AS, Colquhoun SD, Nissen NN. Abdominal Compartment Syndrome Secondary to Retroperitoneal Hematoma as a Complication of ERCP After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(1):169-71.
48. Kingsley DD, Schermer CR, Jamal MM. Rare complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: two case reports. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2001;5(2):171-3.
49. Watanabe M, Shiozawa K, Mimura T, Ito K, Kamata I, Kishimoto Y, et al. Hepatic artery pseudoaneurysm after endoscopic biliary stenting for bile duct cancer. *World J Radiol*. 2012;4(3):115-20.
50. Inoue H, Tano S, Takayama R, Nimomiya K, Nishikawa K, Katurahara M, et al. Right hepatic artery pseudoaneurysm: rare complication of plastic biliary stent insertion. *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2 UCTN:E396.
51. Siu WT, Chau CH, Law BKB, Yau KK, Luk YW, Li MK. Non-operative management of endoscopic iatrogenic haemobilia: Case report and review of literature. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2005;68(4):428-31.
52. Wolters F, Ryan B, Beets-Tan R, Dejong C. Delayed massive hemobilia after biliary stenting. *Endoscopy*. 2003;35(11):976-7.
53. Rai R, Rose J, Manas D. Potentially fatal haemobilia due to inappropriate use of an expanding biliary stent. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2377-8.
54. Costa Macedo T, Maldonado R, Valente A, Palma R, Raimundo M, Liberato M, et al. Hemobilia in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An unusual complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 2003;35(6):531-3.
55. Vaira D, D'Anna L, Ainley C, Dowsett J, Williams S, Baillie J, et al. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet*. 1989;2(8660):431-4.
56. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):417-23.

57. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP, Jr., Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(5):652-6.
58. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(5):721-31.
59. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2007;39(9):793-801.
60. Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):31-40.
61. Mellinger JD, Ponsky JL. Bleeding after endoscopic sphincterotomy as an underestimated entity. *Surgery Gynecology and Obstetrics.* 1991;172(6):465-9.
62. Kim HJ, Kim MH, Kim DI, Lee HJ, Myung SJ, Yoo KS, et al. Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: Its efficacy and safety. *Endoscopy.* 1999;31(6):431-6.
63. Leung JWC, Chan FKL, Sung JY, Chung SCS. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: A study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1995;42(6):550-4.
64. Ferreira LE, Fatima J, Baron TH. Clinically significant delayed postsphincterotomy bleeding: a twelve year single center experience. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2007;53(3):215-23.
65. Váscquez C, Llach J, Bordas JM, Ginès A, Elizalde JI, Mondelo F, et al. Injection Treatment of Hemorrhage Induced by Endoscopic Sphincterotomy. *Endoscopy.* 1998;30(01):37-9.
66. Gholson CF, Favrot D, Vickers B, Dies D, Wilder W. Delayed hemorrhage following endoscopic retrograde sphincterotomy for choledocholithiasis. *Digestive Diseases and Sciences.* 1996;41(5):831-4.
67. Boujaoudé J, Pelletier G, Fritsch J, Choury A, Lefebvre JF, Roche A, et al. Management of Clinically Relevant Bleeding Following Endoscopic Sphincterotomy. *Endoscopy.* 1994;26(02):217-21.
68. Finnie IA, Tobin MV, Morris AI, Gilmore IT. Late bleeding after endoscopic sphincterotomy for bile duct calculi. *BMJ.* 1991;302(6785):1144-.
69. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Fennerty MB, DiSario JA, et al. Same-day discharge after endoscopic biliary sphincterotomy: observations from a prospective multicenter complication study. The Multicenter Endoscopic Sphincterotomy (MESH) Study Group. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(5):580-6.
70. Ho KY, Montes H, Sossenheimer MJ, Tham TC, Ruyman F, Van Dam J, et al. Features that may predict hospital admission following outpatient therapeutic ERCP. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(5):587-92.
71. Hori Y, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al. Feasibility of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures in hemodialysis patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2014;29(3):648-52.
72. Nelson DB, Freeman ML. Major Hemorrhage from Endoscopic Sphincterotomy: Risk Factor Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1994;19(4).
73. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002;56(6, Supplement):S273-S82.
74. Ghoz HM, Dayyeh BKA. Hemorrhagic complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy.* 2014;16(4):175-82.
75. Jamry A. Comparative analysis of endoscopic precut conventional and needle knife sphincterotomy. *World journal of gastroenterology.* 2013;19(14):2227-33.

76. Wang P, Zhang W, Liu F, Li Z-S, Ren X, Fan Z-N, et al. Success and Complication Rates of Two Precut Techniques, Transpancreatic Sphincterotomy and Needle-Knife Sphincterotomy for Bile Duct Cannulation. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(4):697-704.
77. Halttunen J, Keränen I, Udd M, Kylänpää L. Pancreatic sphincterotomy versus needle knife precut in difficult biliary cannulation. *Surgical Endoscopy*. 2009;23(4):745-9.
78. Wilcox CM, Canakis J, Mönkemüller KE, Bondora AW, Geels W. Patterns of bleeding after endoscopic sphincterotomy, the subsequent risk of bleeding, and the role of epinephrine injection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):244-8.
79. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(13):909-18.
80. Margulies C, Siqueira ES, Silverman WB, Lin XS, Martin JA, Rabinovitz M, et al. The effect of endoscopic sphincterotomy on acute and chronic complications of biliary endoprostheses. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999;49(6):716-9.
81. Ratani RS, Mills TN, Ainley CC, Swain CP. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999;49(1):43-52.
82. Maydeo A, Borkar D. Techniques of selective cannulation and sphincterotomy. *Endoscopy*. 2003;35(8):S19-S23.
83. Slivka A, Bosco JJ, Barkun AN, Isenberg GA, Nguyen CC, Petersen BT, et al. Electrosurgical generators: MAY 2003. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(5):656-60.
84. Morris ML, Tucker RD, Baron TH, Song LM. Electrosurgery in gastrointestinal endoscopy: principles to practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1563-74.
85. Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;66(2):283-90.
86. Perini RF, Sadurski R, Cotton PB, Patel RS, Hawes RH, Cunningham JT. Post-sphincterotomy bleeding after the introduction of microprocessor-controlled electrosurgery: does the new technology make the difference? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61(1):53-7.
87. Kohler A, Maier M, Benz C, Martin WR, Farin G, Riemann JF. A New HF Current Generator With Automatically Controlled System (Endocut Mode) for Endoscopic Sphincterotomy - Preliminary Experience. *Endoscopy*. 1998;30(04):351-5.
88. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, Toubouti Y, Rahme E, Boivin JF, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents - A case-control study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007;25(5):579-84.
89. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):929-36.
90. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;70(6):1060-70.
91. Kimchi NA, Broide E, Scapa E, Birkenfeld S. Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systematic review of the literature and recommendations. *Digestion*. 2007;75(1):36-45.
92. Tighe M, Jacobson I. Bleeding from bile duct varices: an unexpected hazard during therapeutic ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1996;43(3):250-2.
93. Boender J, Nix GAJJ, de Ridder MAJ, van Blankenstein M, Schütte HE, Dees J, et al. Endoscopic Papillotomy for Common Bile Duct Stones: Factors Influencing the Complication Rate. *Endoscopy*. 1994;26(02):209-16.

94. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008;57(7):1004-21.
95. Rodes J. *Diseases of the Liver and Biliary System*: S Sherlock, J Dooley. London: Blackwell, 2002, £85.00, colour, pp 706. ISBN 0-6320-5582- 0. *Gut*. 2003;52(4):615-.
96. Prat F, Tennenbaum R, Ponsot P, Altman C, Pelletier G, Fritsch J, et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1996;43(2 Pt 1):127-31.
97. Sherman S, Hawes RH, Nisi R, Lehman GA. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: treatment with multipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(2):123-6.
98. Pasha SF, Acosta R, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli R, et al. Routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(1):28-33.
99. Egan RJ, Nicholls J, Walker S, Mellor K, Young WT, Stechman MJ. Routine coagulation screening is an unnecessary step prior to ERCP in patients without biochemical evidence of jaundice: a cross-centre study. *Int J Surg*. 2014;12(11):1216-20.
100. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and Management of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Complications. *Clin Endosc*. 2012;45(3):305-12.
101. Takahara N, Isayama H, Sasaki T, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones in patients on hemodialysis. *Journal of Gastroenterology*. 2012;47(8):918-23.
102. Weinberg B, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
103. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: A metaanalysis of randomized, controlled trials. *American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(8):1455-60.
104. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Graham DY, et al. Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;71(7):1200-3.e2.
105. Chan ACW, Ng EKW, Chung SCS, Lai CW, Lau JYW, Sung JY, et al. Common Bile Duct Stones Become Smaller After Endoscopic Biliary Stenting. *Endoscopy*. 1998;30(04):356-9.
106. Bergman JGHM, Rauws EAJ, Tijssen JGP, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Biliary endoprotheses in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: Report on 117 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1995;42(3):195-201.
107. Attasaranya S, Cheon YK, Vittal H, Howell DA, Wakelin DE, Cunningham JT, et al. Large-diameter biliary orifice balloon dilation to aid in endoscopic bile duct stone removal: a multicenter series. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(7):1046-52.
108. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. *Endoscopy*. 2011;43(05):445-61.
109. Attam R, Freeman ML. Endoscopic papillary large balloon dilation for large common bile duct stones. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2009;16(5):618-23.
110. Draganov PV, Evans W, Fazel A, Forsmark CE. Large Size Balloon Dilation of the Ampulla After Biliary Sphincterotomy Can Facilitate Endoscopic Extraction of Difficult Bile Duct Stones. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(8):782-6.
111. Minami A, Hirose S, Nomoto T, Hayakawa S. Small sphincterotomy combined with papillary dilation with large balloon permits retrieval of large stones without mechanical lithotripsy. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(15):2179-82.

112. Maydeo A, Bhandari S. Balloon sphincteroplasty for removing difficult bile duct stones. *Endoscopy*. 2007;39(11):958-61.
113. Ersoz G, Tekesin O, Ozutemiz AO, Gunsar F. Biliary sphincterotomy plus dilation with a large balloon for bile duct stones that are difficult to extract. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;57(2):156-9.
114. Stefanidis G, Karamanolis G, Viazis N, Sgouros S, Papadopoulou E, Ntatsakis K, et al. A comparative study of postendoscopic sphincterotomy complications with various types of electro-surgical current in patients with choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;57(2):192-7.
115. Pasricha P. Current news about sphincterotomy-induced pancreatitis: Does electrocautery setting make a difference? *Gastroenterology*. 1998;115(4):1024-5.
116. Gorelick A, Cannon M, Barnett J, Chey W, Scheiman J, Elta GH. First cut, then blend: An electrocautery technique affecting bleeding at sphincterotomy. *Endoscopy*. 2001;33(11):976-80.
117. Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Prophylactic Injection of Hypertonic Saline-epinephrine Oral to the Papilla for Prevention of Postsphincterotomy Bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010;44(8):e167-e70.
118. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Adverse Events: General Overview. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2015;25(1):97-106.
119. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, Conte ML, Cote GA, Cotton PB, et al. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(7):1231-9.
120. Itoi T, Yasuda I, Doi S, Mukai T, Kurihara T, Sofuni A. Endoscopic hemostasis using covered metallic stent placement for uncontrolled post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *Endoscopy*. 2011;43(04):369-72.
121. Canena J, Liberato M, Horta D, Romão C, Coutinho A. Short-term stenting using fully covered self-expandable metal stents for treatment of refractory biliary leaks, postsphincterotomy bleeding, and perforations. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(1):313-24.
122. So YH, Choi YH, Chung JW, Jae HJ, Song S-Y, Park JH. Selective Embolization for Post-Endoscopic Sphincterotomy Bleeding: Technical Aspects and Clinical Efficacy. *Korean J Radiol*. 2012;13(1):73-81.
123. Millward SF. ACR Appropriateness Criteria® on Treatment of Acute Nonvariceal Gastrointestinal Tract Bleeding. *Journal of the American College of Radiology*. 2008;5(4):550-4.
124. Dunne R, McCarthy E, Joyce E, McEniff N, Guiney M, Ryan JM, et al. Post-endoscopic biliary sphincterotomy bleeding: an interventional radiology approach. *Acta Radiologica*. 2013;54(10):1159-64.
125. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrone J, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy*. 2021;53(9):947-69.
126. Lee MH, Tsou YK, Lin CH, Lee CS, Liu NJ, Sung KF, et al. Predictors of re-bleeding after endoscopic hemostasis for delayed post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3196-201.
127. Yan J, Zhou CX, Wang C, Li YY, Yang LY, Chen YX, et al. Risk factors for delayed hemorrhage after endoscopic sphincterotomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(5):467-72.

128. Navaneethan U, Konjeti R, Lourdasamy V, Lourdasamy D, Mehta D, Sanaka MR, et al. Precut sphincterotomy: efficacy for ductal access and the risk of adverse events. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):924-31.
129. Lin WC, Lin HH, Hung CY, Shih SC, Chu CH. Clinical endoscopic management and outcome of post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177449.
130. Nakaji S, Hirata N, Matsui H, Shiratori T, Kobayashi M, Yoshimura S, et al. Hemodialysis is a strong risk factor for post-endoscopic sphincterotomy bleeding in patients with choledocholithiasis. *Endosc Int Open*. 2018;6(5):E568-e74.
131. Oh HC, El H, II, Easler JJ, Watkins J, Fogel EL, McHenry L, et al. Post-ERCP Bleeding in the Era of Multiple Antiplatelet Agents. *Gut Liver*. 2018;12(2):214-8.
132. Lee HJ, Cho CM, Heo J, Jung MK, Kim TN, Kim KH, et al. Impact of Hospital Volume and the Experience of Endoscopist on Adverse Events Related to Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Prospective Observational Study. *Gut Liver*. 2020;14(2):257-64.
133. Bae SS, Lee DW, Han J, Kim HG. Risk factor of bleeding after endoscopic sphincterotomy in average risk patients. *Surgical Endoscopy*. 2019;33(10):3334-40.
134. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaeuthimiou A, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(1):65-72.
135. Kim HJ, Kim MH, Kim DI, Lee HJ, Myung SJ, Yoo KS, et al. Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: its efficacy and safety. *Endoscopy*. 1999;31(6):431-6.