



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ
ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΤΑΣΗ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ε. ΣΥΓΚΟΥΝΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ
ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΤΑΣΗ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ε. ΣΥΓΚΟΥΝΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

Ημερομηνία αίτησης του κ. Συγκούνα Δημητρίου: 8-6-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 561^α/5-7-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη

Καππάς Άγγελος, Καθηγητής Χειρουργικής

Ιωαννίδης Ιωάννης, Καθηγητής Υγιεινής

Ανασύσταση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Αριθμ. Συνεδρ. 726^α/17-1-2012

Επιβλέπων

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη

Καππάς Άγγελος, τ. Καθηγητής Χειρουργικής

Τατσιώνη Αθηνά, Λέκτορας Γενικής Ιατρικής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19-7-2005

«Αντιμετώπιση των νοσημάτων του παγκρέατος και των χοληφόρων με την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία και παθοφυσιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν την εξέταση».

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 777^α/19-5-2015

1. Καππάς Άγγελος Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Τσιάνος Επαμεινώνδας Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Χριστοδούλου Δημήτριος Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Κατσάνος Κωνσταντίνος Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Κοσμίδου Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Μπαλταγιάννης Γεράσιμος Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

7. Τατσιώνη Αθηνά Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 18-6-2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

Στην κόρη μου, Πηνελόπη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) αποτελεί μια από τις κύριες επεμβατικές τεχνικές στη θεραπευτική των παθήσεων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Ξεκινώντας ως μια κατεξοχήν διαγνωστική μέθοδος, έχει πλέον αποκτήσει ένα σχεδόν αποκλειστικό θεραπευτικό προσανατολισμό. Οι θεραπευτικές δυνατότητες που παρέχει η ERCP είναι ποικίλες και εμπλουτίζονται συνεχώς παρέχοντας λύσεις σε δύσκολα κλινικά προβλήματα. Παρόλα αυτά η μέθοδος παραμένει μια από τις πλέον απαιτητικές, από τεχνικής άποψης, ενδοσκοπικές παρεμβάσεις και παρά τις τεχνικές βελτιώσεις παραμένει μία επέμβαση με σημαντική συχνότητα και βαρύτητα επιπλοκών. Κεντρική θέση στις πιθανές επιπλοκές της ERCP κατέχει η παγκρεατίτιδα, ενώ ακολουθούν η χολαγγειίτιδα, η αιμορραγία, η διάτρηση καθώς και οι καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές. Η μελέτη της παθοφυσιολογίας, των παραγόντων κινδύνου και των τρόπων πρόληψης των διαφόρων επιπλοκών έχει απασχολήσει έντονα την επιστημονική κοινότητα και ειδικότερα η οξεία παγκρεατίτιδα έχει γίνει αντικείμενο εκατοντάδων μελετών. Μια σειρά από πιθανούς και βέβαιους παράγοντες κινδύνου έχουν επισημανθεί, ενώ ερευνητικές προσπάθειες έχουν υπάρξει και σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Πολύ σπανιότερες είναι οι μελέτες που αφορούν στις παθοφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν οξεία παγκρεατίτιδα μετά από ERCP.

Η παρούσα μελέτη έχει δύο σκέλη. Στο πρώτο, επιδιώκεται η επιβεβαίωση της συσχέτιση των διαφόρων επιπλοκών με τους μέχρι τώρα γνωστούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και η διερεύνηση της ύπαρξης και άλλων, άγνωστων μέχρι σήμερα. Έμφαση δόθηκε στη μελέτη παραγόντων κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας και ειδικότερα στο ρόλο των φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς πριν την επέμβαση. Στο δεύτερο σκέλος της γίνεται προσπάθεια να μελετηθεί η συμπεριφορά μιας σειράς βιομορίων, που ανήκουν στις οικογένειες των κυτταροκινών και των προσκολλητικών μορίων, σε ασθενείς που υπέστησαν παγκρεατίτιδα μετά από ERCP και η σύγκριση με τη συμπεριφορά των μορίων αυτών σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ERCP χωρίς να παρουσιάσουν την επιπλοκή αυτή. Επίσης διερευνάται η χρησιμότητα συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων, όπως η αμυλάση ορού, στην πρόγνωση/έγκαιρη διάγνωση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας. Η χρήση της

ERCP ως μοντέλου μελέτης της οξείας παγκρεατίτιδας παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι είναι εφικτή η παρακολούθηση του φαινομένου προοπτικά, ήδη πριν από την έναρξη της παγκρεατικής φλεγμονής, το οποίο δεν είναι δυνατό σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας άλλης αιτιολογίας, όπου η εισαγωγή στο νοσοκομείο γίνεται ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του κ. Επαμεινώνδα Β. Τσιάνου, Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η ολοκλήρωσή της δε θα ήταν εφικτή χωρίς τη δική του υποστήριξη και καθοδήγηση. Του είμαι βαθειά ευγνώμων, όχι μόνο για τη σημαντική του συμβολή σε αυτή την προσπάθεια, αλλά και για όλη του την παρουσία και καθοριστική επιρροή στην επιστημονική μου πορεία, η οποία ξεπερνά κατά πολύ τα όρια του παρόντος πονήματος.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής μου επιτροπής, τον ομότιμο Καθηγητή Χειρουργικής κ. Άγγελο Καππά και την Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής κα. Τατσιώνη Αθηνά, για την αμέριστη συμπαράσταση σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής αυτής. Η συμβολή τους σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της διατριβής αυτής ήταν καθοριστική. Οι συμβουλές και οι προτάσεις τους ήταν πολύτιμες σε όλα τα στάδια, από την οργάνωση της μεθοδολογίας μέχρι τη στατιστική επεξεργασία και ερμηνεία των δεδομένων.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην εκφράσω τη βαθειά ευγνωμοσύνη μου στον κ. Ιωάννη Π.Α. Ιωαννίδη, Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Καθηγητή Ιατρικής και Διευθυντή του Κέντρου Ερευνών Πρόληψης Ασθενειών του Πανεπιστημίου Stanford. Ως μέλος, αρχικά, της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, συνέβαλε τα μέγιστα στο σχεδιασμό και την εκπόνηση της εργασίας αυτής. Πέραν αυτού, η συνεργασία μαζί του άνοιξε για μένα νέους επιστημονικούς ορίζοντες και για αυτό του είμαι βαθύτατα ευγνώμων.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω εκ βαθέων τον κ. Δημήτρη Χριστοδούλου, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την πολύτιμη συμβολή του σε όλες της φάσεις αυτής της μελέτης. Η

συμμετοχή του ήταν καθοριστική σε όλα τα στάδια, από τη σύλληψη της μελέτης μέχρι την επεξεργασία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ο κ. Χριστοδούλου με τίμησε με την εμπιστοσύνη του όλα αυτά τα χρόνια και η συνεργασία μαζί του συνέβαλε τα μέγιστα στον καθορισμό της επιστημονικής μου πορείας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να απευθύνω στον κ. Νίκο Κολαΐτη, Διευθυντή του Αιματολογικού Εργαστηρίου του ΠΓΝΙ για την πολύτιμη συμβολή του στη διενέργεια των πειραμάτων, στα οποία είχε προσωπική και πολύωρη συμμετοχή. Η συνεργασία μαζί του ήταν ένα παράθυρο σε μια άλλη, γοητευτική, πλευρά της Ιατρικής.

Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον κ. Γεώργιο Βαρθολομάτο, επιστημονικό υπεύθυνο της Μονάδας Μοριακής Βιολογίας του Αιματολογικού Εργαστηρίου το ΠΓΝΙ, καθώς και τον κ. Αχιλλέα Καραμούτσιο και την κα. Λευκοθέα Ντόβα, Διδάκτορες του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την καθοριστική τους συμβολή και τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσαν στη διενέργεια των πειραμάτων κυτταρομετρίας ροής της παρούσας μελέτης.

Με την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και σε όλα τα μέλη του Ιατρικού και Νοσηλευτικού προσωπικού της Α και Β Παθολογικής κλινική του ΠΓΝΙ που συνέβαλαν στη συλλογή των δειγμάτων των ασθενών και ιδιαίτερα την κα. Λαμπρινή Γκούμα, για την μακροχρόνια συνεργασία μας, την υπομονή και τον επαγγελματισμό της. Κλείνοντας τον κύκλο των ακαδημαϊκών ευχαριστιών θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα. Ελευθερία Ζερβού, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Αιμοδοσίας του ΠΓΝΙ, καθώς και την κα. Βασιλική Λεονταρίδη, Επιμελήτρια Α της Αιμοδοσίας του ΓΝ-ΚΥ Φιλιατών για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Ολοκληρώνοντας, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου, για τη στήριξη, την υπομονή και την αγάπη τους. Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω τα αδέρφια μου Λευτέρη και Δήμητρα για την ηθική τους στήριξη. Στους γονείς μου οφείλω όχι μόνο ένα μεγάλο ευχαριστώ για τη στήριξή τους σε αυτή την προσπάθεια, αλλά και την ευγνωμοσύνη μου γιατί αποτελούν για εμένα πρότυπο ζωής. Στη σύζυγό μου, Ευαγγελία, που στάθηκε δίπλα σε κάθε μου προσπάθεια όλα αυτά τα χρόνια, με απέραντη υπομονή και αγάπη, δε θα μπορούσα παρά να εκφράσω τις πιο βαθιές

ευχαριστίες μου και την αγάπη μου. Χωρίς τη δική της ενθάρρυνση, υπομονή και συμπαράσταση, η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής θα ήταν αδύνατη. Τέλος, στην κόρη μου, Πηνελόπη, που δίνει νόημα σε αυτή την προσπάθεια και προοπτική στην επιστημονική, και όχι μόνο, πορεία μου, αφιερώνω αυτή τη διατριβή με πολύ αγάπη.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AUC (Area under the curve): Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη

ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

ALP: Αλκαλική φωσφατάση

ARB: Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

CRP (C-reactive protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CT (Computed Tomography): Αξονική Τομογραφία

DBIL: Άμεση χολερυθρίνη

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay): Ενζυμο-ανοσολογική μέθοδος στερεάς φάσης

ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography): Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειοπαγκρεατογραφία

ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy): Εξωσωματική λιθοτριψία

EUS (Endoscopic Ultrasound): Ενδοσκοπικός υπέρηχος

HRP (Horseradish peroxidase): Υπεροξειδάση χρένου

ICAM (Intercellular Adhesion Molecule): Διακυτταρικό προσκολλητικό μόριο -1

IDI (Integrated Discrimination Improvement): Ολοκληρωμένη Βελτίωση Διάκρισης

IFN (Interferon): Ιντερφερόνη

IL (Interleukin): Ιντερλευκίνη

IQR (Inter-quartile range): Διατεταρτημοριακό εύρος

MFI (Mean Fluorescence Intensity): Μέση ένταση φθορισμού

MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography): Μαγνητική Χολαγγειοπαγκρεατογραφία

NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery): Ενδοσκοπική χειρουργική διά φυσικών οπών

NPV (Negative Predictive Value): Αρνητική προγνωστική αξία

NRI (Net Reclassification Index): Δείκτης καθαρής αναταξινόμησης

OR (Odds Ratio): Λόγος πιθανοτήτων

PPV (Positive Predictive Value): Θετική προγνωστική αξία

ROC (Receiver Operating Characteristic) curve: Καμπύλη ROC (χαρακτηριστικών χειριστών δεκτών-ορολογία που προέρχεται από τις πρώιμες μελέτες τεχνολογίας RADAR)

SOD (Sphincter of Oddi Dysfunction): Δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi

TAP (Trypsinogen activation peptide): Πεπτίδιο ενεργοποίησης θρυψινογόνου

TBIL: Ολική χολερυθρίνη

Th (T helper): T βοηθητικά κύτταρα

Treg (T regulatory): T ρυθμιστικά κύτταρα

TNF (Tumor Necrosis Factor): Παράγοντας νέκρωσης όγκων

ULN (Upper Level of Normal): Ανώτατο φυσιολογικό όριο

US (Ultrasound): Υπέρηχος

γGT: γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ. 1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	σελ. 1
ERCp	
1.1 Εισαγωγή	σελ. 1
1.2 Ενδείξεις ERCp	σελ. 2
1.3 Αντενδείξεις ERCp	σελ. 5
1.4 Τεχνικές καθετηριασμού και θεραπευτικές παρεμβάσεις	σελ. 6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	σελ. 11
Επιπλοκές ERCp – Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση επιπλοκών	
2.1 Επιπλοκές ERCp	σελ. 11
2.2 Παγκρεατίτιδα	σελ. 13
2.2.1 Πρόληψη της μετά από ERCp παγκρεατίτιδας	σελ. 15
2.2.2 Έγκαιρη διάγνωση της μετά από ERCp παγκρεατίτιδας	σελ. 18
2.3 Αιμορραγία	σελ. 19
2.4 Χολαγγειίτιδα-χολοκυστίτιδα	σελ. 21
2.5 Διάτρηση	σελ. 22
2.6 Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές	σελ. 22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	σελ. 25
Οξεία παγκρεατίτιδα	
3.1 Εισαγωγή	σελ. 25
3.2 Αίτια οξείας παγκρεατίτιδας	σελ. 25
3.2.1 Φαρμακευτική παγκρεατίτιδα	σελ. 26
3.3 Παθοφυσιολογία οξείας παγκρεατίτιδας	σελ. 29
3.4 Διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας	σελ. 34
3.5 Ταξινόμηση της βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας	σελ. 36
3.6 Πρόγνωση βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας	σελ. 37
3.7 Χρήση της μετά από ERCp παγκρεατίτιδας ως μοντέλο μελέτης της παγκρεατίτιδας	σελ. 38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ. 41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	σελ. 41
Σκοποί έρευνας	
4.1 Εισαγωγή	σελ. 41
4.2 Μελέτη επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, επιπλοκών, προγνωστικών παραγόντων και μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης	σελ. 41
4.3 Μελέτη κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων στη μετά από ERCp παγκρεατίτιδα	σελ. 43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	σελ. 47
Υλικά και Μέθοδοι έρευνας	
5.1 Καταγραφή επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, τεχνικών λεπτομερειών της επέμβασης και διαγνώσεων. Συσχέτισή τους με την εμφάνιση επιπλοκών.	σελ. 47

5.1.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο	σελ. 47
5.1.2 Στατιστική επεξεργασία	σελ. 49
5.2 Μελέτη των διακυμάνσεων των επιπέδων ορού κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων στη μετά από ERCP παγκρεατίτιδα και διερεύνηση τυχόν κλινικών εφαρμογών	σελ. 51
5.2.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο	σελ. 51
5.2.2 Πειραματικές μέθοδοι	σελ. 52
5.2.2.1 ELISA	σελ. 52
5.2.2.2 Κυτταρομετρία με τη χρήση μικροσφαιριδίων	σελ. 56
5.2.3 Στατιστική επεξεργασία δεδομένων	σελ. 60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	σελ. 61
Αποτελέσματα	
6.1 Χαρακτηριστικά ασθενών, ενδείξεις, διαγνώσεις και τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP	σελ. 61
6.1.1 Χαρακτηριστικά ασθενών	σελ. 61
6.1.2 Διαγνώσεις	σελ. 62
6.1.3 Τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP	σελ. 64
6.2 Επιπλοκές ERCP	σελ. 67
6.3. Συσχέτιση επιπλοκών ERCP με παράγοντες κινδύνου	σελ. 67
6.3.1 Παγκρεατίτιδα	σελ. 67
6.3.2 Αιμορραγία	σελ. 73
6.3.3 Χολαγγειίτιδα	σελ. 75
6.4 Έγκαιρη διάγνωση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP	σελ. 77
6.5 Πορεία προσκολλητικών μορίων και κυτταροκινών	σελ. 81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	σελ. 89
Συζήτηση-Συμπεράσματα	
7.1 Χαρακτηριστικά ασθενών, ενδείξεις, διαγνώσεις και τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP	σελ. 89
7.1.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και ενδείξεις	σελ. 89
7.1.2 Διαγνώσεις	σελ. 90
7.1.3 Τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP	σελ. 92
7.2. Επιπλοκές ERCP και συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου	σελ. 94
7.2.1 Παγκρεατίτιδα	σελ. 94
7.2.2 Αιμορραγία	σελ. 99
7.2.3 Χολαγγειίτιδα	σελ. 99
7.3. Έγκαιρη διάγνωση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP	σελ. 100
7.4. Πορεία προσκολλητικών μορίων και κυτταροκινών	σελ. 100
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 105
SUMMARY	σελ. 109
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 113

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ERCP

1.1 Εισαγωγή

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-ERCP) περιγράφηκε για πρώτη φορά στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία το 1968¹ και πολύ σύντομα κατέλαβε κεντρική θέση στη διαγνωστική προσέγγιση των παθήσεων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Με την εισαγωγή της τεχνικής της ενδοσκοπικής σφιγκτηροτομής (1974)², η μέθοδος απέκτησε και μια σειρά από θεραπευτικές εφαρμογές. Σταδιακά εξελίχθηκε από μια καθαρά διαγνωστική τεχνική σε μια σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα θεραπευτική, καθώς νεότερες μέθοδοι όπως ο υπέρηχος (US), η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) - μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP), και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS) έχουν επιτρέψει την μη επεμβατική διαγνωστική προσέγγιση των νοσημάτων της περιοχής, επιτρέποντας έτσι την επιλεκτική εφαρμογή της ERCP αποκλειστικά σε ασθενείς που χρήζουν ενδοσκοπικής θεραπευτικής αντιμετώπισης³. Παρ' όλα αυτά, η διαγνωστική αξία της ERCP παραμένει και σήμερα σημαντική, ενώ στο μέλλον η ευρύτερη εφαρμογή μεθόδων όπως η χοληδοχοσκόπηση ή η παγκρεατοσκόπηση θα ανοίξει νέους διαγνωστικούς αλλά και θεραπευτικούς ορίζοντες⁴⁻⁹.

Κύριες εφαρμογές της ERCP στη σύγχρονη θεραπευτική είναι η αντιμετώπιση της χοληδοχολιθίασης, των καλοήθων και κακοήθων στενώσεων των χοληφόρων, των μετεγχειρητικών διαφυγών χολής, της δυσλειτουργίας του σφιγκτήρα του Oddi, της υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας οφειλόμενης σε μικρολιθίαση χοληφόρων ή συγγενείς ανωμαλίες του παγκρέατος (δισχιδές πάγκρεας), ορισμένων επιπλοκών της χρόνιας παγκρεατίτιδας (λιθίαση, στενώσεις, ψευδοκύστεις), των στενωτικών επιπλοκών των νεοπλασμάτων του παγκρέατος και τέλος των αδενωμάτων του φύματος του Vater³.

Βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή των περισσότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων στα πλαίσια της ERCP είναι αφ' ενός ο επιτυχής καθετηριασμός του

κοινού χοληδόχου ή και του παγκρεατικού, σε ορισμένες περιπτώσεις, πόρου και αφ' ετέρου η διενέργεια σφιγκτηροτομής. Ο καθετηριασμός και στη συνέχεια η σφιγκτηροτομή επιτυγχάνονται συνήθως με τη χρήση συμβατικού σφιγκτηροτόμου, με ή χωρίς την υποβοήθηση από οδηγό σύρμα¹⁰ ή σε περίπτωση αποτυχίας αυτού, με την εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων όπως η βελονοτομή (needle-knife)¹¹⁻¹³ ή η διαπαγκρεατική διαφραγματοτομή (transpancreatic septotomy)^{14, 15} που στη βιβλιογραφία αναφέρονται συλλογικά ως μέθοδοι pre-cut. Εναλλακτικά της σφιγκτηροτομής είναι δυνατό να γίνει διαστολή του φύματος με αεροθάλαμο^{16, 17}

1.2 Ενδείξεις ERCP

Η χοληδοχολιθίαση αποτελεί τη συχνότερη αιτία απόφραξης των χοληφόρων³ και μια από τις συνηθέστερες ενδείξεις για την πραγματοποίηση ERCP. Σε πολλές περιπτώσεις επιπλέκεται με κολικό χοληφόρων, αποφρακτικό ίκτερο, χολαγγειίτιδα ή παγκρεατίτιδα. Η θεραπεία της χοληδοχολιθίασης συνίσταται στην αφαίρεση των λίθων με τη χρήση αεροθαλάμων (μπαλονιών-balloons) ή ειδικών μεταλλικών καλαθιών (baskets), αφού προηγηθεί σφιγκτηροτομή. Σε περιπτώσεις μεγάλων λίθων μπορούν να χρησιμοποιηθούν μηχανικοί λιθοτρίπτες¹⁸. Αν οι προσπάθειες αφαίρεσης των λίθων αποτύχουν είναι δυνατή η τοποθέτηση πλαστικής ενδοπρόθεσης ή ρινοχολικής παροχέτευσης¹⁹. Η θεραπεία της χοληδοχολιθίασης είναι επιτυχής σε ποσοστό που υπερβαίνει το 90% όταν εκτελείται από έμπειρους ενδοσκόπους²⁰. Σε περιπτώσεις αποτυχίας μπορεί να τοποθετηθεί πλαστική ενδοπρόθεση (stent) προσωρινά και μέχρι να επαναληφθεί η προσπάθεια ενδοσκοπικά ή χειρουργικά.

Σημαντικό ρόλο έχει η ERCP τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά στις στενώσεις των χοληφόρων καλοήθους, αλλά και κακοήθους αιτιολογίας. Οι καλοήθεις στενώσεις των χοληφόρων μπορεί να οφείλονται σε συγγενείς ανωμαλίες, πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χρόνια παγκρεατίτιδα, λοιμώξεις, ισχαιμία, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, τραυματισμό ή να αποτελούν επιπλοκές χειρουργικών επεμβάσεων (κυρίως χολοκυστεκτομή ή ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος)^{21, 22}. Η θεραπεία των καλοήθων στενώσεων συνήθως συνίσταται σε αρχική διαστολή της στένωσης με αεροθάλαμο που ακολουθείται από τοποθέτηση πλαστικής ενδοπρόθεσης. Πολλές φορές είναι απαραίτητες επαναλαμβανόμενες συνεδρίες, ιδίως σε μετεγχειρητικές στενώσεις^{23, 24}.

Οι κακοήθεις στενώσεις των χοληφόρων συνήθως οφείλονται σε χολαγγειοκαρκίνωμα ή καρκίνο του παγκρέατος. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι δυνατή η τοποθέτηση πλαστικής ή μεταλλικής ενδοπρόθεσης ως παρηγορητική θεραπεία. Οι μεταλλικές ενδοπρόθεσεις παραμένουν βατές για σχεδόν διπλάσιο χρόνο από τις πλαστικές²⁵ και έτσι προτιμώνται σε περιπτώσεις ασθενών των οποίων το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγαλύτερο των 4-6 μηνών^{26, 27}. Η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, όταν αφορά σε βλάβες του περιφερικού τμήματος του κοινού χοληδόχου, είναι επιτυχής σε ποσοστό που υπερβαίνει το 90%, ιδίως όταν πραγματοποιείται από έμπειρους ενδοσκόπους³. Σε όγκους που εκτείνονται κεντρικότερα και ιδίως σε όγκους τύπου Klatskin, τα αποτελέσματα είναι λιγότερο ικανοποιητικά²⁸⁻³¹.

Πέρα από τη θεραπεία των στενώσεων, η χρήση των πλαστικών ενδοπρόθεσεων έχει εφαρμογή και στις περιπτώσεις διαφυγών χολής μετά από χειρουργική τρώση του χοληδόχου, του κυστικού ή πόρων του Luschka³. Σε αυτές τις περιπτώσεις επιχειρείται η ελάττωση των πιέσεων που αναπτύσσονται εντός των χοληφόρων μέσω της παροχέτευσης της χολής δια της ενδοπρόθεσης, έτσι ώστε να διευκολυνθεί η αυτόματη σύγκλειση της διαφυγής^{32, 33}. Η ενδοπρόθεση συνήθως παραμένει για 4-6 εβδομάδες αν και σε δύσκολες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί πιο μακροχρόνια παραμονή της³².

Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας αποτελούν άλλη μια βασική ένδειξη πραγματοποίησης ERCP. Η διερεύνηση των αιτίων γίνεται πρωτίστως με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων, αλλά ακόμα και σήμερα η ERCP διατηρεί το διαγνωστικό της ρόλο³. Συνήθης αιτία είναι η λιθίαση ή μικρολιθίαση του χοληδόχου πόρου, οπότε η θεραπεία συνίσταται στη διενέργεια σφιγκτηροτομής και στον καθαρισμό του πόρου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Άλλες περιπτώσεις υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας συνδέονται με την ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών του παγκρέατος όπως το δισχιδές πάγκρεας. Η συσχέτιση του δισχιδούς παγκρέατος (pancreas divisum), το οποίο ανευρίσκεται σε περίπου 7% του γενικού πληθυσμού, με την εμφάνιση τέτοιων επεισοδίων έχει αμφισβητηθεί, αλλά φαίνεται ότι η ενδοσκοπική θεραπεία έχει θέση σε αυτούς τους ασθενείς^{3, 34} και συνίσταται στη διενέργεια σφιγκτηροτομής του φύματος του Santorini με ή χωρίς την τοποθέτηση stent.

Τέλος, επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας έχουν αποδοθεί σε υπερτονία της παγκρεατικής μοίρας του σφιγκτήρα του Oddi. Στις περιπτώσεις αυτές είναι καλό να γίνεται αυστηρή επιλογή των περιστατικών και να διενεργείται μανομετρία του σφιγκτήρα με καθετήρα έγχυσης-αναρρόφησης ύδατος (perfusion-aspiration catheter) ή καθετήρα με στερεούς πιεζοηλεκτρικούς υποδοχείς (solid state catheter) πριν τη διενέργεια σφιγκτηροτομής της παγκρεατικής μοίρας του σφιγκτήρα, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα πρόκλησης παγκρεατίτιδας³⁵.

Αξιοσημείωτη είναι η συμβολή της ERCP και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της χρόνιας παγκρεατίτιδας και συγκεκριμένα στενώσεων ή/και λιθίασης του παγκρεατικού πόρου καθώς και ψευδοκύστεων που επικοινωνούν με τον παγκρεατικό πόρο³. Οι επιπλοκές αυτές συσχετίζονται ως ένα βαθμό με το άλγος της χρόνιας παγκρεατίτιδας^{36, 37} και για το λόγο αυτό γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισής τους. Τα αποτελέσματα της ERCP δεν είναι πάντοτε ικανοποιητικά σε αυτές τις περιπτώσεις και μπορεί να υπολείπονται της χειρουργικής αντιμετώπισης, αλλά λόγω της μικρότερης επεμβατικότητας της μεθόδου, κάποιες φορές προτιμάται ως πρώτη γραμμή θεραπείας^{3, 38}.

Συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση στενώσεων του παγκρεατικού πόρου μπορεί να επιτευχθεί με διαστολές της κύριας στένωσης χρησιμοποιώντας αεροθάλαμο και τοποθέτηση παγκρεατικής ενδοπρόθεσης (stent) με αποτελέσματα που ποικίλουν μεταξύ των μελετών³⁹⁻⁴¹, με τις νεώτερες μελέτες να παρουσιάζουν πιο συντηρητικές εκτιμήσεις ως προς την αποτελεσματικότητα που δεν υπερβαίνει το 70% και σε περιπτώσεις ασθενών χωρίς ιδιαίτερες διατάξεις του παγκρεατικού πόρου, μόλις που φτάνει το 50%⁴¹.

Η λιθίαση του παγκρεατικού πόρου μπορεί να συσχετίζεται με το άλγος της χρόνιας παγκρεατίτιδας και η ενδοσκοπική αφαίρεση των λίθων, με ή χωρίς τη διενέργεια διαστολών τυχόν στενώσεων του παγκρεατικού πόρου, παγκρεατικής σφιγκτηροτομής ή/και εξωσωματικής λιθοτριψίας (extracorporeal shock wave lithotripsy-ESWL) έχει δοκιμαστεί με ποικίλα^{3, 42} και σε ορισμένες περιπτώσεις απογοητευτικά⁴³ αποτελέσματα τόσο ως προς την αφαίρεση των λίθων αλλά και ως προς την ύφεση των συμπτωμάτων.

Η παροχέτευση ψευδοκύστεων που επικοινωνούν με τον παγκρεατικό πόρο αποτελεί μια ακόμα εφαρμογή της ERCP σε ασθενείς με επιπλοκές της οξείας ή χρόνιας παγκρεατίτιδας. Παρέμβαση απαιτείται όταν αυτές επιμολυνθούν ή προκαλέσουν συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, απόφραξη πυλωρού με συνοδό αίσθημα πρόωρου κορεσμού και απώλεια βάρους ή ίκτερο λόγω πίεσης στα χοληφόρα. Η παροχέτευση γίνεται με τη χρήση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων, με ή χωρίς τη διενέργεια σφιγκτηροτομής της παγκρεατικής μοίρας του σφιγκτήρα του Oddi, έχοντας κατά κύριο λόγο θετικά αποτελέσματα στη βιβλιογραφία^{44, 45}. Σε περιπτώσεις ψευδοκύστεων που δεν επικοινωνούν με τον παγκρεατικό πόρο, η παροχέτευση τους μπορεί να γίνει δια του τοιχώματος του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου, αφού πρώτα γίνει εκτίμηση της σχετικής θέσης της ψευδοκύστης με τη χρήση ενδοσκοπικού υπερήχου (EUS), που πέραν των άλλων επιτρέπει και τον ακριβή εντοπισμό και επομένως αποφυγή τυχόν αγγείων. Ενίοτε, μπορεί να υπάρξει και συνδυασμός των δύο προσεγγίσεων⁴⁶⁻⁴⁹.

1.3 Αντενδείξεις ERCP

Οι αντενδείξεις της ERCP θα μπορούσαν να διακριθούν σε 2 κατηγορίες: Στις γενικές που ισχύουν για όλες τις ενδοσκοπικές πράξεις, και στις ειδικές για την ERCP⁵⁰. Η πραγματοποίηση ενδοσκόπησης γενικά αντενδείκνυται όταν δεν υπάρχει συγκατάθεση του ασθενούς ή υπάρχει αδυναμία συνεργασίας του, με το τελευταίο φυσικά να μην ισχύει σε περίπτωση πραγματοποίησης της ενδοσκόπησης υπό γενική αναισθησία. Επίσης γενική αντένδειξη για την πραγματοποίηση ενδοσκόπησης αποτελεί η ύπαρξη ή η υπόνοια διάτρησης του πεπτικού σωλήνα. Βέβαια και αυτή η τελευταία αντένδειξη ίσως στο εγγύς μέλλον να υποχωρήσει ως προς την αυστηρότητά της με δεδομένη την ανάπτυξη νέων τεχνικών ενδοσκοπικής χειρουργικής δια φυσικών οπών (NOTES). Γενικότερα επίσης είναι σάφρον το να μην επιχειρείται ενδοσκόπηση όταν το προσδοκώμενο διαγνωστικό ή θεραπευτικό όφελος δεν υπερέχει έναντι των πιθανών κινδύνων για την υγεία του ασθενούς.

Ειδικές αντενδείξεις πραγματοποίησης ERCP έχουν προταθεί από διάφορες επιστημονικές εταιρείες όπως η Αμερικανική Εταιρεία Γαστρεντερολογικής Ενδοσκόπησης (ASGE)⁵¹ ή η Καναδική Ένωση Γαστρεντερολογίας (CAG)⁵² στα πλαίσια κατευθυντήριων οδηγιών. Αντένδειξη αποτελεί η μη επαρκής εκπαίδευση του

ενδοσκοπού, όπως και η μη ύπαρξη του απαιτούμενου εξοπλισμού και αναλώσιμων. Ακόμα προτείνεται η αποφυγή της ERCP για διερεύνηση κοιλιακού άλγους όταν δεν υπάρχουν αντικειμενικά ευρήματα σχετιζόμενα με παθήσεις των χοληφόρων ή του παγκρέατος, για διερεύνηση πιθανολογούμενης πάθησης της χοληδόχου κύστης εν τη απουσία ενδείξεων πάθησης του χοληδόχου πόρου, καθώς και για περαιτέρω διερεύνηση κακοήθειας παγκρέατος, εκτός αν δύναται να αλλάξει την περαιτέρω αντιμετώπιση. Επιπρόσθετοι κίνδυνοι που πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη είναι η πραγματοποίηση επεμβάσεων υψηλού κινδύνου (π.χ. σφικτηροτομή) σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά όπως τα κουμαρινικά ή αντιαιμοπεταλιακά, όπως η κλοπιδογρέλη, το ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε έγχυση σκιαγραφικού ERCP, η ύπαρξη ανατομικών αιτίων (μετεγχειρητικά ή λόγω παθολογικής διεργασίας) που δυσχεραίνουν την πρόσβαση στο φύμα του Vater και η διενέργεια ERCP σε ασθενή με οξεία παγκρεατίτιδα. Παρ' όλα αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι η ύπαρξη οξείας παγκρεατίτιδας με συνοδό χολαγγειίτιδα αποτελεί, αντιθέτως, ένδειξη πραγματοποίησης επείγουσας ERCP (εντός 24 ωρών)⁵³, ενώ στις Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες⁵⁴ αναφέρεται επιπροσθέτως και η σοβαρή ή η προβλεπόμενη ως τέτοια χολολιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα ως ένδειξη πραγματοποίησης ERCP εντός 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να διενεργείται σφικτηροτομή και καθαρισμός του χοληδόχου πόρου ενώ σε περίπτωση ύπαρξης συνοδού χολαγγειίτιδας συστήνεται και η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent).

1.4 Τεχνικές καθετηριασμού και θεραπευτικές παρεμβάσεις

Παρακάτω περιγράφονται επιγραμματικά ορισμένες βασικές τεχνικές καθετηριασμού του φύματος του Vater καθώς και οι συνήθεις διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις στα πλαίσια της ERCP. Επίσης αναφέρονται και τα πλέον κοινώς χρησιμοποιούμενα ενδοσκοπικά εργαλεία.

Το πλέον θεμελιώδες βήμα στη διενέργεια της ERCP είναι ο επιτυχής καθετηριασμός του χοληδόχου (συνήθως) ή του παγκρεατικού πόρου ανάλογα της ένδειξης πραγματοποίησής της. Αυτός επιτυγχάνεται με τη χρήση καθετήρα ERCP ή σφικτηροτόμου. Ο σφικτηροτόμος επιτρέπει πέραν του καθετηριασμού και τη διενέργεια σφικτηροτομής χωρίς να γίνει αλλαγή του εξαρτήματος. Επίσης δίνει τη

δυνατότητα αλλαγής της γωνίας εισόδου του στο φύμα, αλλάζοντας την τάση που εφαρμόζεται στο σύρμα του. Το τελευταίο είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις που η θέση του φύματος είναι μη τυπική και απαιτείται μεγάλη γωνίωση του καθετήρα για επίτευξη εκλεκτικού καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου. Καθώς σχεδόν όλες οι ERCP έχουν θεραπευτική ένδειξη στις ημέρες μας, οι περισσότεροι ενδοσκοπικοί προτιμούν τη χρήση σφιγκτηροτόμου σαν μέθοδο εκλογής, εκτός αν έχει προηγηθεί σφιγκτηροτομή σε προηγούμενη ERCP. Εξάλλου, αν και περιορισμένα, τα βιβλιογραφικά δεδομένα έως σήμερα δείχνουν μια τάση υπεροχής του σφιγκτηροτόμου όσον αφορά στα ποσοστά επιτυχούς καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου⁵⁵.

Ένα άλλο ζήτημα που έχει μελετηθεί αρκετά είναι και η χρήση σκιαγραφικού ή οδηγού σύρματος κατά τον καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου. Στην πρώτη περίπτωση γίνεται έγχυση μικρής ποσότητας σκιαγραφικού μόλις ο καθετήρας ή ο σφιγκτηροτόμος εισχωρήσει στο φύμα, προκειμένου να απεικονιστεί ο χοληδόχος πόρος και να υποβοηθηθεί η είσοδος σε αυτόν. Στη δεύτερη, που ονομάζεται «υποβοηθούμενος από οδηγό σύρμα καθετηριασμός», γίνεται προώθηση του οδηγού σύρματος και μέσω αυτού υποβοηθείται και επιβεβαιώνεται ο εκλεκτικός καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου. Η θεωρία πίσω από τη δεύτερη τεχνική υποστηρίζει την ελάττωση της πιθανότητας αθέλητης έγχυσης σκιαγραφικού εντός του παγκρεατικού πόρου, που στην πρώτη περίπτωση μπορεί να συμβεί πιο εύκολα. Από την άλλη, στην περίπτωση του υποβοηθούμενου από οδηγό σύρμα καθετηριασμού μπορεί να έχουμε αθέλητη είσοδο του οδηγού σύρματος εντός του παγκρεατικού πόρου. Το ποια από τις δύο τεχνικές είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής έχει γίνει αντικείμενο μελέτης σε αρκετές τυχαιοποιημένες και μη μελέτες⁵⁶⁻⁶¹ και μετα-αναλύσεις⁶²⁻⁶⁴, με τα δεδομένα να συγκλίνουν υπέρ της υποβοηθούμενης με οδηγό σύρμα, ως την πιο ασφαλή και αποτελεσματική.

Ο εκλεκτικός καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου με οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες τεχνικές μπορεί να μην είναι εφικτός. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοστεί η τεχνική της βελονοτομής (needle-knife)⁶⁵. Αυτή συνίσταται στη διενέργεια τομής στην οροφή του φύματος με τη χρήση ενός ηλεκτρικού μαχαιριδίου, του βελονοτόμου. Η τομή μπορεί να ξεκινήσει είτε από το στόμιο του φύματος είτε αμέσως πιο πάνω (fistulotomy). Έτσι γίνεται εφικτή η πρόσβαση στο στόμιο του χοληδόχου πόρου και ακολουθεί καθετηριασμός κατά τα συνήθη, είτε με

τη χρήση του ίδιου του βελονοτόμου, που παρέχει τη δυνατότητα διόδου οδηγού σύρματος, είτε σφιγκτηροτόμου. Πολλές φορές, η βελονοτομή γίνεται αφού προηγουμένως τοποθετηθεί πλαστική ενδοπρόθεση (stent) εντός του παγκρεατικού πόρου για να προστατευτεί αυτός από το ενδεχόμενο αθέλητης τομής του, να ευθιαστεί το ενδοτοιχωματικό τμήμα του χοληδόχου πόρου και, τέλος, να διευκολυνθεί η αναγνώριση της οπής, που αντιστοιχεί στον χοληδόχο πόρο μετά το πέρας της βελονοτομής⁶⁶.

Άλλες τεχνικές καθετηριασμού που χρησιμοποιούνται σπανιότερα είναι η σφιγκτηροτομή με σφιγκτηροτόμο μικρού ρύγχους (short-nose precut sphincterotomy)⁶⁷, χωρίς δηλαδή να έχει προηγηθεί ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου, και η διαπαγκρεατική σφιγκτηροτομή (transpancreatic sphincterotomy/septotomy), όπου γίνεται αρχικά καθετηριασμός του παγκρεατικού πόρου και στη συνέχεια σφιγκτηροτομή προς την κατεύθυνση του χοληδόχου πόρου, τέμνοντας με τον τρόπο αυτό και τον παγκρεατικό σφιγκτήρα. Οι 2 αυτές τεχνικές δεν έχουν τύχει ευρύτερης αποδοχής, αν και υπάρχουν μελέτες που τους αποδίδουν αρκετά καλά ποσοστά επιτυχούς καθετηριασμού και καλά σχετικά χαρακτηριστικά ασφαλείας⁶⁷⁻⁷¹.

Ακόμη και με τη χρήση τεχνικών όπως αυτές που περιγράφηκαν, ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου, μπορεί να μην επιτευχθεί. Ο αριθμός των περιπτώσεων αυτών ποικίλει ως ένα βαθμό στη βιβλιογραφία (3,1-14,4%)⁷²⁻⁷⁸ και εξαρτάται μερικώς από την εμπειρία του εκάστοτε κέντρου⁷⁶ αλλά και άλλων παραμέτρων όπως η ύπαρξη χαμηλών τιμών χολερυθρίνης <29 μmol/L (1,7 mg/dl)⁷⁶, η πιθανότητα στένωσης χοληφόρων, η ύπαρξη νεοπλασματος στο φύμα του Vater ή η διενέργεια ERCP σε ασθενή με προηγηθείσα επέμβαση τύπου Billroth⁷⁹.

Ο καθετηριασμός του χοληδόχου ή παγκρεατικού πόρου αποτελούν προϋπόθεση για την επιτυχή έκβαση μιας ERCP, όμως η ολοκλήρωση της διαδικασίας απαιτεί τη χρήση μιας σειράς εξειδικευμένων εργαλείων/αναλώσιμων (accessories), ανάλογα με την εκάστοτε ένδειξη.

Συνολικά, τα αναλώσιμα που χρησιμοποιούνται σε μια ERCP θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες: Σφιγκτηροτόμοι-καθετήρες, οδηγά σύρματα, ενδοπροθέσεις, συσκευές εξαγωγής λίθων και λιθοτρίπτες, συσκευές διαστολής στενώσεων και, τέλος, συσκευές λήψης δειγμάτων από τα χοληφόρα. Σε ότι αφορά

τους σφικτηροτόμους δε θα γίνει περαιτέρω αναφορά αφού ήδη έχει γίνει σχετική ανάλυση στις τεχνικές καθετηριασμού.

Επιγραμματικά, τα οδηγιά σύρματα μπορεί να έχουν διάφορες διαμέτρους (0,021-0,038 inch) και μήκη (260-480mm) καθώς και ποικίλους βαθμούς σκληρότητας. Ανάλογα με την ένδειξη και τις ιδιαίτερες συνθήκες σε κάθε επέμβαση γίνεται και η επιλογή του καταλληλότερου σύρματος⁸⁰.

Οι ενδοπροθέσεις (stents) χοληφόρων διακρίνονται σε πλαστικές (από πολυαιθυλένιο ή Teflon) και μεταλλικές. Οι πρώτες με τη σειρά τους διακρίνονται σε ευθείες και με άκρα δίκην «ουράς χοίρου» (pig-tail stents), με τις τελευταίες να χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιπτώσεις παρουσίας πολλαπλών λίθων χοληδόχου πόρου με συνοδό μεγάλη διάταση του, οπότε προσφέρουν μεγαλύτερη σταθερότητα και ελαχιστοποιούν την πιθανότητα μετανάστευσης της ενδοπρόθεσης. Οι παγκρεατικές ενδοπροθέσεις είναι μικρότερης διαμέτρου από τις αντίστοιχες ενδοπροθέσεις χοληφόρων. Οι μεταλλικές ενδοπροθέσεις διακρίνονται σε ακάλυπτες, μερικώς καλυμμένες και πλήρως καλυμμένες, ανάλογα με την παρουσία ή μη πλαστικής επικάλυψης εσωτερικά του μεταλλικού πλέγματος. Οι καλυμμένες και σε μικρότερο βαθμό οι μερικώς καλυμμένες είναι αφαιρούμενες και για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο σε καλοήθειες στενώσεις των χοληφόρων, αν και πολύ σπανιότερα σε σχέση με τις απλές πλαστικές ενδοπροθέσεις. Οι πλαστικές ενδοπροθέσεις είναι διαθέσιμες σε διαμέτρους 3-11,5 French (3French=1mm), ενώ οι μεταλλικές έχουν τελική διάμετρο αυλού μετά την τοποθέτησή τους από 60 έως 100mm με τους περισσότερους κατασκευαστές να προσφέρουν ενδοπροθέσεις διαμέτρου 80-100mm⁸¹. Άλλες τεχνικές παροχέτευση με τη χρήση ρινοχολικών ή ρινοπαγκρεατικών καθετήρων χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά.

Η εξαγωγή λίθων επιτυγχάνεται με τη χρήση αεροθαλάμων ή καλάθων. Οι αεροθάλαμοι πληρούνται με αέρα όταν εισαχθούν άνωθεν του λίθου και στη συνέχεια έλκονται προς το φύμα παρασύροντας το λίθο μαζί τους. Οι καλάθοι είναι μεταλλικής κατασκευής και εισέρχονται κλειστοί εντός του χοληδόχου πόρου. Εκεί ανοίγουν και αφού παγιδεύσουν το λίθο τον έλκουν μαζί τους κατά την έξοδο. Αμφότερες οι τεχνικές απαιτούν τη διενέργεια σφικτηροτομής. Σε περιπτώσεις μεγάλων λίθων, είναι δυνατή η σύνθλιψή τους με τη χρήση ειδικού εργαλείου, του λιθοτρίπτη, ο

οποίος είναι παρόμοιας λειτουργίας με τον κάλαθο, αλλά πέραν της παγίδευσης του λίθου, επιτρέπει τη σύνθλιψη του⁸².

Σε περιπτώσεις που απαιτείται η λήψη δείγματος από το ενδοθήλιο των χοληφόρων για κυτταρολογική εξέταση, χρησιμοποιούνται ειδικές ψήκτρες, ενώ για τη λήψη βιοψιών υπάρχουν εξειδικευμένες λαβίδες βιοψίας χοληφόρων⁸³. Όταν απαιτείται η διαστολή στενώσεων χοληφόρων, είναι δυνατή η χρήση ειδικών αεροθαλάμων. Αντίστοιχα, για τη διαστολή του φύματος είναι δυνατή η χρήση αεροθαλάμων CRE (controlled radial expansion) διαμέτρου 12-20mm των οποίων η κύρια ένδειξη είναι η διαστολή στενώσεων στον οισοφάγο, τον πυλωρό ή το κόλον⁸³.

Κεφάλαιο 2

Επιπλοκές ERCP – Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση επιπλοκών

2.1 Επιπλοκές ERCP

Η ERCP είναι μια ευρύτατα χρησιμοποιούμενη μέθοδος και αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή, ασφαλέστερη σε σχέση με τη χειρουργική ή άλλες εναλλακτικές στην αντιμετώπιση μιας πλειάδας νοσημάτων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Παρ' όλα αυτά αποτελεί ίσως την ενδοσκοπική μέθοδο με την υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα με την πρώτη να ανέρχεται σε 5-10% στις περισσότερες προοπτικές μελέτες^{74, 77, 84-90} και τη δεύτερη να κυμαίνεται μεταξύ 0,24-0,42%⁸⁴, δηλαδή σε ποσοστά συγκρίσιμα με αυτά της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής^{91, 92}. Οι επιπλοκές της μεθόδου αποτελούν ένα μεγάλο πεδίο έρευνας και προβληματισμού ήδη από τα πρώτα χρόνια εφαρμογής της. Η συχνότερη επιπλοκή είναι η παγκρεατίτιδα μετά από ERCP με τη συχνότητά της να ποικίλει από 2 έως 15%^{74, 77, 84-90} ανάλογα με τον ορισμό της και τον πληθυσμό ασθενών της κάθε μελέτης, αλλά σε γενικές γραμμές στις περισσότερες μελέτες η συχνότητά της είναι της τάξης του 3,5%⁸⁴. Λιγότερο συχνές επιπλοκές είναι η αιμορραγία (1,2-1,5%)⁸⁴, η διάτρηση (0,5-0,7%)⁸⁴ και οι λοιμώξεις χοληφόρων (1,2-1,6%)⁸⁴. Επίσης ως επιπλοκές της μεθόδου θα πρέπει να θεωρούνται και οι καρδιοαναπνευστικές διαταραχές, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με τη χορηγούμενη αναλγησία και καταστολή και αποτελούν σημαντική πηγή νοσηρότητας (1,2-1,5%) αλλά και θνησιμότητας (0,02-0,12%)⁸⁴. Άλλες επιπλοκές όπως ρήξη σπληνός, πνευμοθώρακας ή εμβολή αέρα αναφέρονται πάρα πολύ σπάνια⁹³. Προκειμένου να διευκολυνθεί η έρευνα αλλά και η ερμηνεία των επί μέρους αποτελεσμάτων των μελετών, το 1991 διατυπώθηκε στα πλαίσια συνεδρίου ομοφωνίας ο ορισμός των βασικών επιπλοκών της ERCP καθώς και μια ταξινόμηση της βαρύτητάς τους⁹⁴ (Πίνακας 2.1).

Πίνακας 2.1 Ταξινόμηση επιπλοκών ERCP και της βαρύτητας αυτών

	Ήπια	Μέσης βαρύτητας	Βαριά
Παγκρεατίτιδα	Κλινική εικόνα παγκρεατίτιδας με τιμές αμυλάσης τουλάχιστον 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό μετά το πρώτο 24ωρο, που απαιτεί νοσηλεία ή επιμήκυνση της προγραμματισμένης νοσηλείας έως 2-3 ημέρες	Παγκρεατίτιδα που απαιτεί νοσηλεία για 4-10 ημέρες	Νοσηλεία για πάνω από 10 ημέρες, παρουσία ψευδοκύστεων ή απαίτηση για διενέργεια επέμβασης (διαδερμική ή χειρουργική παροχέτευση)
Αιμορραγία	Κλινικά (όχι ενδοσκοπικά) σημεία αιμορραγίας, πτώση Hb < 3g/dl, όχι ανάγκη μετάγγισης	Μετάγγιση ≤ 4 μονάδων RBC, όχι χειρουργική ή αγγειογραφική παρέμβαση	Μετάγγιση ≥ 5 μονάδων RBC ή ανάγκη για χειρουργική ή αγγειογραφική παρέμβαση
Διάτρηση	Πιθανή ή μόνο πολύ μικρή διαφυγή υγρού ή σκιαγραφικού, ιάσιμη με υγρά και αναρρόφηση για ≤ 3 ημέρες	Οποιαδήποτε βεβαιωμένη διάτρηση που απαιτήσε συντηρητική θεραπεία για 4-10 ημέρες	Συντηρητική θεραπεία για > 10 ημέρες ή ανάγκη επέμβασης
Λοίμωξη	Εμπύρετο > 38°C για 24-48 ώρες	Εμπύρετο ή σηπτική κατάσταση που απαιτήσε > 3 ημέρες νοσηλείας ή διαδερμική παρέμβαση	Σηπτική καταπληξία ή χειρουργείο

2.2 Παγκρεατίτιδα

Η παγκρεατίτιδα μετά από ERCP αποτελεί τη βασική πηγή προβληματισμού σε ότι αφορά την ασφάλεια της μεθόδου και για το λόγο αυτό έχει γίνει αντικείμενο ενδελεχούς μελέτης. Το χρονικό όριο των 24 ωρών στον ανωτέρω ορισμό της, τέθηκε διότι το κοιλιακό άλγος είναι συχνό τις πρώτες ώρες μετά την ERCP και οφείλεται συνήθως στον αέρα που έχει διοχετευθεί στο έντερο μέσω του ενδοσκοπίου, ενώ και η αύξηση της τιμής της αμυλάσης παρατηρείται τις πρώτες ώρες μετά την επέμβαση σε ποσοστό που φτάνει το 75% χωρίς να συνοδεύεται από παγκρεατίτιδα⁹⁵.

Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της πρόκλησης της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας, έχουν υπάρξει διάφορες θεωρίες. Μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι ο μηχανικός ερεθισμός του φύματος και του παγκρεατικού πόρου από τις προσπάθειες καθετηριασμού και την έγχυση σκιαγραφικού, η χημική επίδραση του τελευταίου στον παγκρεατικό ιστό, η δράση των δωδεκαδακτυλικών ενζύμων που δυνητικά εισέρχονται εντός του παγκρεατικού πόρου κατά τους χειρισμούς της ERCP, η δράση μικροβιακών παραγόντων καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία συγκεκριμένων ασθενών (π.χ. δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi)⁹⁶.

Οι μέχρι σήμερα μελέτες κινούνται σε δύο βασικές κατευθύνσεις: αφ' ενός την ανάδειξη παραγόντων κινδύνου πρόκλησης παγκρεατίτιδας και αφ' ετέρου την πρόληψη με φαρμακευτικά ή άλλα μέτρα της εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Στις μελέτες της πρώτης κατηγορίας γίνεται χρήση πολυπαραγοντικών μοντέλων για την ανάδειξη των παραγόντων εκείνων που έχουν ανεξάρτητη επίδραση στην έκβαση, δηλαδή την πρόκληση παγκρεατίτιδας. Τα μοντέλα αυτά δίνουν επιπλέον τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης της επίδρασης των επί μέρους παραγόντων μέσω της χρήσης λόγων πιθανοτήτων (odds ratios-OR). Ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου που έχουν μέχρι σήμερα μελετηθεί είναι μεγάλος και αν θέλαμε να τους ομαδοποιήσουμε θα ήταν δυνατό να τους χωρίσουμε πρώτον σε αυτούς που αφορούν στον ασθενή και στην ένδειξη πραγματοποίησης και δεύτερον σε αυτούς που αφορούν σε τεχνικά χαρακτηριστικά της ίδιας της ERCP. Είναι προφανές ότι η πρώτη κατηγορία παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνει χαρακτηριστικά, που σχεδόν πάντα είναι αδύνατο να τροποποιηθούν (π.χ. φύλο, ηλικία), ενώ αντίθετα ίσως υπάρχει περιθώριο τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου της δεύτερης ομάδας. Οι διάφορες μελέτες

συμφωνούν ως προς ορισμένους παράγοντες κινδύνου, που για το λόγο αυτό θεωρούνται ως βέβαιοι, ενώ παρουσιάζονται ασυμφωνίες ως προς άλλους που για το λόγο αυτό χαρακτηρίζονται ως πιθανοί. Στον Πίνακα 2.2 παρουσιάζεται μια ταξινόμηση των παραγόντων κινδύνου για μετά από ERCP παγκρεατίτιδα, όπως αυτοί έχουν προκύψει από πολυπαραγοντικά μοντέλα σε διάφορες μελέτες και έχουν δημοσιευθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γαστρεντερολογικής Ενδοσκόπησης (ESGE)⁹⁷. Αντίστοιχη λίστα παραγόντων κινδύνου έχει δημοσιεύσει και η Αμερικανική Εταιρεία Γαστρεντερολογικής Ενδοσκόπησης (ASGE)⁹⁸.

Πίνακας 2.2 Παράγοντες κινδύνου πρόκλησης παγκρεατίτιδας μετά από ERCP	
Παράγοντες σχετιζόμενοι με τους ασθενείς	
Πιθανή δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi (SOD)*	
Θήλυ φύλο*	
Προηγούμενη παγκρεατίτιδα*	
Προηγούμενη μετά από ERCP παγκρεατίτιδα	
Νεαρή ηλικία	
Μη διατεταμένα εξωηπατικά χοληφόρα	
Απουσία χρόνιας παγκρεατίτιδας	
Φυσιολογική χολερυθρίνη	
Παράγοντες σχετιζόμενοι με την ERCP	
Είσοδος οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο >1 φορά*	
Έγχυση σκιαγραφικού στον παγκρεατικό πόρο*	
Μεγάλη διάρκεια προσπαθειών καθετηριασμού (>10 λεπτά)*	
Precut σφιγκτηροτομή**	
Σφιγκτηροτομή παγκρεατικού σφιγκτήρα	
Διάταση της χολικής μοίρας του σφιγκτήρα με αεροθάλαμο	
Αποτυχία εξαγωγής λίθων από το χοληδόχο πόρο.	
Εκτομή φύματος Vater ⁹⁷	

* Θεωρείται ως βέβαιος παράγοντας κινδύνου από την ESGE.⁹⁹

**Νεότερα δεδομένα αμφισβητούν το κατά πόσο είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.⁹⁹

Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι παρουσιάζουν συνεργική δράση στην αύξηση του κινδύνου για παγκρεατίτιδα. Οι Freeman et al.⁸⁶ για παράδειγμα έδειξαν ότι γυναίκες με φυσιολογική χολερυθρίνη, πιθανή SOD και δύσκολο καθετηριασμό του χοληδόχου, παρουσιάζουν κίνδυνο εμφάνισης μετά από ERCP παγκρεατίτιδας που φτάνει το 42%, ποσοστό πολλαπλάσιο του συνήθους.

Η μετά από ERCP παγκρεατίτιδα, όπως αναφέρεται σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση από τους Andriulli et al.⁸⁴, είναι σοβαρή σε περίπου 10% των περιπτώσεων. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις είναι ισότιμα μοιρασμένες μεταξύ ήπιων και μέσης βαρύτητας επεισοδίων. Η θνητότητα ενός επεισοδίου παγκρεατίτιδας ήταν 3%, αποτελώντας έτσι μια από τις βασικές αιτίες θανάτου. Σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατίτιδας, η σοβαρότητά της ίσως είναι υψηλότερη και σε μια μετα-ανάλυση σχετικών μελετών¹⁰⁰, η σοβαρή παγκρεατίτιδα έφτασε το 15,6%.

2.2.1 Πρόληψη της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας

Είναι σαφές ότι η ελαχιστοποίηση των επεισοδίων παγκρεατίτιδας αποτελεί βασική ερευνητική προτεραιότητα και πολλές σχετικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί. Η προσπάθεια έχει επικεντρωθεί στην κατάλληλη επιλογή περιστατικών, τη βελτίωση των τεχνικών καθετηριασμού, τη βελτίωση της ροής του παγκρεατικού υγρού με την τοποθέτηση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων και τη φαρμακευτική πρόληψη με χρήση κατάλληλων σκευασμάτων πριν ή αμέσως μετά την επέμβαση.

Ίσως ο σημαντικότερος και πιο απλός τρόπος πρόληψης της παγκρεατίτιδας μετά από ERCP, είναι η ορθή επιλογή περιστατικών. Η διάγνωση θα πρέπει να επιτυγχάνεται με ασφαλέστερες μεθόδους όπως MRCP και EUS. Η ERCP πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρά ως θεραπευτική μέθοδος. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με την υψηλότερη πιθανότητα να υποστούν παγκρεατίτιδα ήταν αυτοί που χρειαζόταν την ERCP λιγότερο ή καθόλου⁸⁶.

Με δεδομένη τη σημασία των επανειλημμένων προσπαθειών καθετηριασμού και των εγχύσεων σκιαγραφικού εντός του παγκρεατικού πόρου ως παραγόντων κινδύνου, η βελτίωση των τεχνικών καθετηριασμού έχει γίνει αντικείμενο μελέτης. Ο καθετηριασμός με τη βοήθεια οδηγού σύρματος (guide-wire assisted cannulation) έχει φανεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας, πιθανότατα λόγω του ότι αποφεύγονται επανειλημμένες εγχύσεις σκιαγραφικού εντός του παγκρεατικού πόρου, καθώς επίσης ότι αυξάνει και την πιθανότητα επιτυχούς καθετηριασμού¹⁰¹. Από την άλλη πλευρά, οι επανειλημμένες εισοδοί στον παγκρεατικό πόρο αυξάνουν και αυτές τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας¹⁰². Άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη βέλτιστη δυνατή χρήση της τεχνικής precut. Το ερώτημα που έχει τεθεί σε μια σειρά

μελετών είναι το κατά πόσο η αύξηση στην επίπτωση της παγκρεατίτιδας που παρατηρείται σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε precut οφείλεται στη χρήση αυτού ή στο γεγονός της προηγηθείσας επίμονης προσπάθειας καθετηριασμού με τη συμβατική τεχνική. Συγκεκριμένα, μια σειρά από μελέτες τυχαιοποίησαν ασθενείς σε ομάδα πρώιμης χρήσης precut αμέσως μετά τις πρώτες προσπάθειες συμβατικού καθετηριασμού και σε ομάδα παρατεταμένων συμβατικών προσπαθειών και καταφυγής σε precut μετά από πάροδο αρκετού χρόνου αποτυχημένων προσπαθειών. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση¹⁰³ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρώιμη καταφυγή σε precut ενέχει μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης παγκρεατίτιδας σε σχέση με την επιμονή χρήσης συμβατικών μεθόδων καθετηριασμού (2,5% έναντι 5,3% OR 0.47; 95 %CI 0.24 - 0.91), αλλά δε μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών συνολικά (5% έναντι 6,3% OR 0.78; 95 %CI 0.44 - 1.37). Άλλες προσπάθειες βελτίωσης τεχνικών παραμέτρων, όπως η χρήση διαφόρων μορφών ηλεκτρικού ρεύματος για τη σφιγκτηροτομή¹⁰⁴ ή σκιαγραφικών υλικών διαφορετικής οσμωτικότητας¹⁰⁵, δεν ήταν αποτελεσματικές ως προς την πρόληψη της παγκρεατίτιδας μετά από ERCP.

Η βελτίωση της ροής του παγκρεατικού υγρού με την τοποθέτηση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων ήταν μια σημαντική καινοτομία με αποδεδειγμένη πλέον αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της παγκρεατίτιδας μετά από ERCP, όπως έχει φανεί από δύο μετα-αναλύσεις^{106, 107}. Η μέθοδος αυτή αποτέλεσε ίσως την πρώτη πραγματικά επιτυχημένη τεχνική πρόληψης της παγκρεατίτιδας και έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις περιπτώσεις ERCP υψηλού κινδύνου, όπως σε περιπτώσεις επανειλημμένων εισόδων του οδηγού σύρματος ή εγχύσεων σκιαγραφικού εντός του παγκρεατικού πόρου, SOD, φυματεκτομής, σφιγκτηροτομής παγκρεατικού σφιγκτήρα και χρήσης μεθόδου precut για την επίτευξη σφιγκτηροτομής της χολικής μοίρας του σφιγκτήρα του Oddi¹⁰⁸. Η ελάττωση του κινδύνου μπορεί να φτάσει τα 2/3, ενώ φαίνεται ότι μηδενίζονται σχεδόν τα περιστατικά σοβαρής παγκρεατίτιδας⁹⁷. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης δεν είναι πάντοτε εύκολη τεχνικά και σε περίπτωση μη επιτυχούς προσπάθειας τοποθέτησής τους ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας αυξάνει υπερβολικά^{109, 110}. Η χρήση τους σε όλες τις ERCP ανεξαρτήτως κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας δε συνιστάται, αφού δεν παρουσιάζει ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελέσματος^{97, 111}. Οι ενδοπροθέσεις που συνήθως τοποθετούνται είναι μικρής διαμέτρου (5Fr ή 3Fr) και μικρού μήκους.

Συνήθως εξέρχονται αυτόματα από τον παγκρεατικό πόρο εντός λίγων ημερών, αλλά αυτό θα πρέπει να ελέγχεται με τη διενέργεια ακτινογραφίας κοιλίας εντός 5-10 ημερών από την τοποθέτησή τους και σε περίπτωση παραμονής τους να αφαιρούνται ενδοσκοπικά, γιατί φαίνεται ότι η παραμονή τους για μεγάλα διαστήματα μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές του παγκρεατικού πόρου και παγκρεατικού παρεγχύματος ομοιάζουσες με αυτές της χρόνιας παγκρεατίτιδας^{112, 113}.

Η φαρμακολογική πρόληψη της παγκρεατίτιδας αποτελεί εδώ και δεκαετίες έναν από τους κύριους ερευνητικούς στόχους της ενδοσκοπικής και όχι μόνο κοινότητας. Έχουν υπάρξει δεκάδες μελέτες με αποτελέσματα που σε πολλές περιπτώσεις ήταν αντικρουόμενα αλλά γενικότερα, μέχρι πρόσφατα, απογοητευτικά. Έχουν δοκιμαστεί φάρμακα που ελαττώνουν την ποσότητα των ενζύμων εντός του παγκρεατικού πόρου, μειώνοντας την παραγωγή παγκρεατικού υγρού, όπως η Σωματοστατίνη (SOM)¹¹⁴⁻¹¹⁶ και το συνθετικό ανάλογό της η Οκτεοτρίδη (OCT)¹¹⁷, αντιπρωτεάσες, που ως στόχο είχαν την αποτροπή της ενδοπαγκρεατικής ενεργοποίησης των παγκρεατικών ενζύμων (Gabexate mesylate, Ulinastatin¹¹⁸), αντιοξειδωτικά όπως η αλλοπουρινόλη^{119, 120}, φάρμακα με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (γλυκοκορτικοειδή¹²¹, ιντερλευκίνη (IL)-10¹²², ηπαρίνη¹²³, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη (δικλοφενάκη¹²⁴, ινδομεθακίνη^{125, 126}, πεντοξυφυλλίνη¹²⁷, ανασυνδυασμένος παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων/rPAF¹²⁸), καθώς και ουσίες που ελαττώνουν την πίεση του σφιγκτήρα του Oddi (τοξίνη Cl. botulinum¹²⁹, νιτρογλυκερίνη^{130, 131}), με στόχο αφ' ενός τη διευκόλυνση του καθετηριασμού του φύματος και αφ' ετέρου την ελάττωση της πιθανότητας παγκρεατίτιδας.

Με εξαίρεση την δικλοφενάκη, την ινδομεθακίνη και ίσως τη νιτρογλυκερίνη, τα υπόλοιπα σκευάσματα δεν έχουν φανεί αποτελεσματικά όσον αφορά την πρόληψη της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας. Η σωματοστατίνη και η οκτρεοτίδη αποτελούν ίσως τα πλέον μελετημένα σκευάσματα έχοντας δοκιμαστεί σε μια σειρά προοπτικών μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι σχετικές μετα-αναλύσεις δεν κατόρθωσαν να ξεκαθαρίσουν την κατάσταση αφού και πάλι δεν υπάρχει συμφωνία ως προς τα αποτελέσματα¹¹⁴⁻¹¹⁶. Πιθανόν να υπάρχει πεδίο έρευνας σε σχέση με τα δοσολογικά σχήματα των συγκεκριμένων σκευασμάτων⁹⁷. Όσον αφορά τα δύο μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, υπάρχουν μια σειρά από μετα-αναλύσεις¹³²⁻¹³⁴ προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών με αξιοσημείωτη ομοιογένεια, οι οποίες συμφωνούν ότι η χορήγηση υπόθετων δικλοφενάκης ή ινδομεθακίνης πριν ή μετά την

ERCP ελαττώνει τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας σχεδόν κατά 50%. Για το λόγο αυτό οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ERCP⁹⁷. Όσον αφορά τη νιτρογλυκερίνη, υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{130, 131} αλλά η ποιότητα ορισμένων μελετών, καθώς και οι παρενέργειες του φαρμάκου αποτελούν πηγές προβληματισμού και προς το παρόν δε συνιστάται η χορήγησή της⁹⁷.

Ένα ακόμη πεδίο προβληματισμού που φαίνεται ότι θα απασχολήσει στο άμεσο μέλλον την ενδοσκοπική κοινότητα είναι η βέλτιστη χρήση του συνδυασμού παγκρεατικών ενδοπροθέσεων και μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Υπάρχουν ήδη κάποιες αναφορές βασισμένες σε υποανάλυση ομάδων σε μελέτες φαρμακευτικής πρόληψης που περιελάμβαναν και ασθενείς όπου τοποθετήθηκαν παγκρεατικές ενδοπροθέσεις ή σε μετα-ανάλυση παλαιότερων μελετών, οι οποίες υποστηρίζουν ότι η χρήση ενδοπροθέσεων ίσως να μην προσφέρει τίποτα επιπλέον της φαρμακευτικής πρόληψης με δικλοφενάκη ή ινδομεθακίνη και επομένως πιθανόν δεν είναι πλέον απαραίτητη^{135, 136}. Το ερώτημα αυτό απαιτεί τη διενέργεια προοπτικών μελετών για να λάβει την οριστική του απάντηση.

2.2.2 Έγκαιρη διάγνωση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας

Ο ορισμός της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, απαιτεί την πάροδο 24 ωρών πριν τεθεί η διάγνωση. Με δεδομένο όμως, ότι όλο και πιο συχνά η ERCP διενεργείται στη βάση της «νοσηλείας μίας ημέρας», κατά την οποία η επέμβαση διενεργείται το πρωί και ο ασθενής παρακολουθείται για 6-8 ώρες προτού πάρει εξιτήριο από το νοσοκομείο, έχει δημιουργηθεί η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση της επιπλοκής αυτής, ή τουλάχιστον του εντοπισμού των ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατίτιδας οι οποίοι θα πρέπει να παραμείνουν για παρακολούθηση. Μια σειρά σχετικών μελετών έχουν δημοσιευθεί με τις περισσότερες να εστιάζουν στη μέτρηση της αμυλάσης ορού σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά την επέμβαση προσπαθώντας να εντοπίσουν τιμές με αυξημένη ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία¹³⁷⁻¹³⁹. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές αν η αμυλάση είναι πάνω από 5 φορές μεγαλύτερη του ανώτερου φυσιολογικού, 6 ώρες μετά την επέμβαση, η πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας είναι περίπου 90%^{138, 140}. Αντίστοιχα, αν η αύξηση της αμυλάσης

είναι μικρή (<1,5 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό) η πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας φαίνεται να είναι αμελητέα¹³⁹. Μια άλλη προσέγγιση είναι η παρακολούθηση των μεταβολών της αμυλάσης στο χρόνο (ανοδική-καθοδική πορεία) για την ακριβέστερη πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας¹⁴¹. Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες Ευρωπαϊκές οδηγίες της ESGE⁹⁹ συστήνουν τη μέτρηση της αμυλάσης 2-6 ώρες μετά την ERCP σε ασθενείς με κοιλιακό άλγος. Εφόσον αυτή δεν υπερβαίνει το 1,5 του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) , σύμφωνα με τις οδηγίες ο ασθενής μπορεί να λάβει εξιτήριο. Πέραν της αμυλάσης, το θρυψινογόνο-2 (trypsinogen-2) ούρων^{142, 143} ή ορού¹⁴⁴ έχει μελετηθεί και έχει φανεί χρήσιμο, ιδίως χάρη στην υψηλή αρνητική προγνωστική του αξία, που επιτρέπει τον αποκλεισμό της πιθανότητας παγκρεατίτιδας και επομένως την ασφαλή έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο.

2.3 Αιμορραγία

Η αιμορραγία μετά από σφινκτηροτομή είναι αρκετά συχνή, αλλά δε νοείται ως επιπλοκή παρά μόνο αν υπάρξουν κλινικά σημεία αιμορραγίας (π.χ. μέλαινα, αιματέμεση) με ή χωρίς ουσιαστική πτώση της Hb (>3gr/dl) ή απαιτηθεί μετάγγιση ή χειρουργική/αγγειογραφική παρέμβαση⁹⁴. Η συχνότητα της επιπλοκής αυτής είναι περίπου 1,3% (1,2-1,5%)⁸⁴. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιμορραγία που παρατηρείται μετά από σφινκτηροτομή σταματά αυτόματα, ενώ σπανίως απαιτείται διενέργεια αιμόστασης κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Η εμφάνιση αιμορραγίας μπορεί να γίνει κλινικά εμφανής από την 1^η ως και τη 10^η ημέρα μετά την επέμβαση⁹⁸. Σοβαρές αιμορραγίες παρατηρούνται σε λιγότερες από 1 στις 1000 ERCP¹⁴⁵. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας έχουν περιγραφεί σε μια σειρά μελετών (χωρίς να υπάρχει απόλυτη ομοφωνία) και παρουσιάζονται στον πίνακα 2.3^{74, 77, 87, 146}.

Πίνακας 2.3 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας μετά από ERCP
Σφικτηροτομή
Χρήση αντιπηκτικών εντός 72 ωρών μετά τη σφικτηροτομή
Ενδοσκόπος με μικρό αριθμό σφικτηροτομών ανά εβδομάδα
Παρουσία αιμορραγίας ορατής κατά την ERCP (είτε αυτοπεριοριζόμενη είτε απαιτούσα ενδοσκοπική αιμόσταση)
Στένωση φύματος
Οξεία χολαγγειίτιδα
Διενέργεια precut σφικτηροτομής
Διαταραχή πήκτικότητας (παράταση a-PTT/PT>2sec ή PLT<80.000 ή αιμοκάθαρση)
Χρήση ρεύματος pure-cut
Υψηλή χολερυθρίνη

Η χορήγηση ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας^{77, 146} και η διακοπή της ασπιρίνης δε θεωρείται πάντοτε απαραίτητη. Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να συνεκτιμώνται και οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου που πιθανόν συνυπάρχουν στον εκάστοτε ασθενή και ίσως να διακόπτεται η ασπιρίνη αν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας¹⁴⁷.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα αιμορραγίας, προτείνεται η αποφυγή σφικτηροτομής όπου αυτό είναι εφικτό, η διόρθωση των διαφόρων διαταραχών πήκτικότητας πριν την επέμβαση, η αποφυγή αντιπηκτικών για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά την επέμβαση και η χρήση νεώτερης τεχνολογίας γεννητριών ρεύματος, αν και οι τελευταίες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές μόνο ως προς την ελάττωση του κινδύνου άμεσης αιμορραγίας¹⁴⁸. Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας μπορεί να γίνει ενδοσκοπικά με την έγχυση διαλύματος αδρεναλίνης μέσω βελόνης. Η χρήση αεροθαλάμου μπορεί να βοηθήσει στην προσωρινή παύση της αιμορραγίας μέσω πίεσης στο αιμορραγούν αγγείο. Επιπρόσθετα μπορεί να γίνει χρήση θερμικής μεθόδου αιμόστασης ή ενδοσκοπικών clips. Σε περιπτώσεις ακατάσχετης αιμορραγίας ίσως απαιτηθεί να γίνει εμβολισμός ή χειρουργική επέμβαση¹⁴⁷.

2.4 Χολαγγειίτιδα- χολοκυστίτιδα

Οι λοιμώξεις των χοληφόρων επιπλέκουν περίπου το 1,3% (1,2-1,6%) των ERCP⁸⁴. Η χολαγγειίτιδα είναι συχνότερη και συμβαίνει περίπου στο 1% των ασθενών, ενώ χολοκυστίτιδα επιπλέκει το 0,2-0,5% των ERCP^{87, 146}. Παράγοντες κινδύνου που έχουν περιγραφεί, αναφέρονται στον πίνακα 4^{98, 146, 149}.

Πίνακας 2.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση χολαγγειίτιδας-χολοκυστίτιδας	
Χολαγγειίτιδα	
Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης σε στενώσεις χοληφόρων κακοήθους αιτιολογίας	
Ατελής παροχέτευση χοληφόρων	
Συνδυασμένη διαδερμική-ενδοσκοπική παρέμβαση	
Ίκτερος	
Χολοκυστίτιδα	
Χολολιθίαση	
Τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης όταν υπάρχει κακοήθης απόφραξη του κυστικού πόρου.	

Η πρόληψη των λοιμώξεων των χοληφόρων με τη χρήση αντιβιοτικών έχει γίνει αντικείμενο μελέτης μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με χρήση εικονικού φαρμάκου. Τρεις μετα-αναλύσεις¹⁵⁰⁻¹⁵² αυτών των μελετών απέτυχαν να αποδείξουν κλινικό όφελος της αδιάκριτης χορήγησης αντιβιοτικών όσον αφορά την πρόληψη εκδήλωσης χολαγγειίτιδας. Στην πιο πρόσφατη από αυτές¹⁵¹, φαίνεται να υπάρχει όφελος από τη χορήγηση αντιβιοτικών στις περιπτώσεις ατελούς παροχέτευσης της απόφραξης χοληφόρων. Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ASGE⁹⁸ συστήνουν τη χορήγηση αντιβιοτικών προφυλακτικά, σε περιπτώσεις όπου υπάρχει βέβαιη ή πιθανή απόφραξη χοληφόρων και στις οποίες κρίνεται ότι η πλήρης παροχέτευση μετά την ERCP δε θα είναι εφικτή (π.χ. ασθενείς με σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή απόφραξη στις πύλες του ήπατος). Αν όντως δεν επιτευχθεί πλήρης παροχέτευση, τότε προτείνεται η συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής. Σε περιπτώσεις ασθενών με στενώσεις χοληφόρων μετά από μεταμόσχευση, συστήνεται η συνέχιση των αντιβιοτικών μετά την ERCP ακόμα και αν έχει επιτευχθεί πλήρης παροχέτευση των χοληφόρων.

2.5 Διάτρηση

Η διάτρηση είναι η σπανιότερη από τις επιπλοκές της ERCP με επίπτωση που δεν ξεπερνά το 0,7%^{84, 146, 153, 154}. Παράγοντες κινδύνου που έχουν περιγραφεί αναφέρονται στον πίνακα 5^{74, 153}.

Πίνακας 2.5 Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση διάτρησης μετά από ERCP
Σφιγκτηροτομή (και ιδίως η διενέργεια needle-knife σφιγκτηροτομής)
Δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi (SOD)
Διάταση χοληδόχου πόρου
Διαστολή στενώσεων χοληφόρων
Προηγηθείσα γαστρεντεροαναστόμωση Billroth II
Ενδοτοιχωματική έγχυση σκιαγραφικού
Μεγαλύτερη ηλικία

Έχουν περιγραφεί 3 διακριτοί τύποι διάτρησης¹⁵⁴. Ο πρώτος αφορά τη διάτρηση του τοιχώματος του οισοφάγου ή του δωδεκαδακτύλου από το ενδοσκόπιο και σχεδόν πάντοτε απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Ο δεύτερος αναφέρεται στη διάτρηση που προκαλείται κατά τη σφιγκτηροτομή, ενώ ο τρίτος είναι ο τύπος διάτρησης που προκαλείται από το οδηγό σύρμα κατά την προώθησή του εντός των χοληφόρων. Οι δύο τελευταίοι τύποι, αν αναγνωριστούν εγκαίρως, μπορεί να αντιμετωπιστούν και συντηρητικά, με την τοποθέτηση ενδοσκοπικών Clips ή με την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων για παροχέτευση της ροής της χολής και αποφυγή δημιουργίας συλλογών¹⁵⁵. Η έγκαιρη διάγνωση της διάτρησης, ει δυνατόν κατά τη διάρκεια της ERCP, αποτελεί ιδιαίτερα κρίσιμη παράμετρο για την επιτυχή αντιμετώπισή της^{154, 155}.

2.6 Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές

Οι καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές της ERCP αποτελούν μια ετερογενή ομάδα επιπλοκών, σχετιζόμενων είτε με τη επιβάρυνση του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος από την επέμβαση καθ' εαυτή, είτε με την επίδραση των φαρμάκων της καταστολής⁹⁸. Η συχνότητα τους ανέρχεται σε περίπου 1%⁸⁴. Συνηθέστερες επιπλοκές είναι η εμφάνιση αρρυθμίας, η εισρόφηση και η υποξία. Σε

ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών έχει καταγραφεί μια σχετικά υψηλή (8%) επίπτωση μυοκαρδιακής βλάβης που τεκμηριώθηκε με μέτρηση τροπονίνης I μετά την ERCP, ιδίως σε επεμβάσεις διάρκειας μεγαλύτερης από 30 λεπτά¹⁵⁶. Η χρήση της προποφόλης κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια έναντι του συνδυασμού βενζοδιαζεπινών-οπιοειδών. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, αναφέρεται ότι η χορήγηση προποφόλης συνδέεται με μικρότερο χρόνο ανάνηψης, χωρίς να διαφέρει από την συνήθη καταστολή στην επίπτωση υποξίας και υπότασης¹⁵⁷. Μια μέθοδος που έχει προταθεί τα τελευταία χρόνια για την αποτελεσματικότερη παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς κατά τη διάρκεια της ERCP, είναι η καπνογραφία. Η μέθοδος αυτή συνίσταται στη συνεχή μέτρηση του CO₂ στον εισπνεόμενο και εκπνεόμενο αέρα με στόχο την έγκαιρη διάγνωση της αναπνευστικής καταστολής πριν την εμφάνιση υποξίας⁹⁸. Σε κάθε περίπτωση, η ορθή επιλογή περιστατικών και η εμπλοκή αναισθησιολόγου όπου απαιτείται είναι απαραίτητη για την επίτευξη μια κατά το δυνατόν ασφαλούς ERCP.

Κεφάλαιο 3

Οξεία παγκρεατίτιδα

3.1 Εισαγωγή

Η παγκρεατίτιδα ορίζεται ως η φλεγμονή του παγκρέατος ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Οι δύο βασικότερες μορφές της είναι η οξεία και η χρόνια. Η παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται ως οξεία, εκτός αν υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα (π.χ. CT ή EUS) συμβατά με χρόνια παγκρεατίτιδα, οπότε το κάθε επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως έξαρση της χρόνιας παγκρεατίτιδας/οξεία επί χρόνιας¹⁵⁸. Το παρόν πόνημα θα επικεντρωθεί στην οξεία παγκρεατίτιδα, διότι αυτή είναι η βασική επιπλοκή της ERCP που αποτελεί και το κύριο αντικείμενο αυτής της εργασίας.

3.2 Αίτια οξείας παγκρεατίτιδας

Η οξεία παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από μια αιφνίδιας έναρξης φλεγμονή του παγκρέατος καθώς και των γειτονικών σε αυτό ιστών, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει και συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που προσβάλλει μια σειρά από απομακρυσμένα όργανα όπως οι πνεύμονες ή οι νεφροί. Η φλεγμονή του παγκρέατος αποτελεί την κοινή κατάληξη μιας σειράς διαφορετικών αιτίων. Στον πίνακα 3.1 αναφέρονται τα βασικότερα αίτια της οξείας παγκρεατίτιδας¹⁵⁹.

Πίνακας 3.1 Αίτια οξείας παγκρεατίτιδας ¹⁵⁹	
Αποφρακτικά αίτια	
Χολόλιθοι, μικρολιθίαση χοληφόρων	
Χωροκατακτητικές εξεργασίες-νεοπλάσματα	
Παράσιτα εντός του παγκρεατικού πόρου (<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>) ¹⁶⁰	
Δακτυλιοειδές πάγκρεας	
Κυστική διάταση του ενδοδωδεκαδακτυλικού τμήματος του χοληδόχου πόρου-χοληδοχοκήλη	
Αλκοόλ, τοξίνες φάρμακα	
Αιθυλική αλκοόλη	
Μεθυλική αλκοόλη	
Δηλητήριο σκορπιού του Trinidad ¹⁶¹	
Οργανοφωσφορικά ζιζανιοκτόνα	
Φάρμακα	

Μεταβολικές διαταραχές
Υπερτριγλυκεριδαιμία
Υπερασβεστιαϊμία
Λοιμώδη αίτια
Ιοί (παρωτίτιδας, HBV, HSV, VZV, EBV, Coxsackie, CMV)
Εμβόλια (εξασθενημένοι ιοί στο ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας/MMR)
Βακτήρια (Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella, φυματίωση, βρουκέλωση)
Μύκητες (Aspergillus, Candida)
Παράσιτα (Toxoplasma, Cryptosporidium)
Αγγειακές διαταραχές
Αγγειίτιδες μικρών αγγείων
Εμβολή παγκρεατικών αγγείων
Υπόταση
Τραύμα
ERCP
Χειρουργικές επεμβάσεις (ιδίως καρδιοχειρουργικές)
Κληρονομικά/γενετικά/οικογενή αίτια
Πιθανές αιτίες χωρίς να υπάρχει απόλυτη συμφωνία για τον πραγματικό τους ρόλο
Δισχιδές πάγκρεας (Pancreas divisum)
Δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi (SOD)
Ιδιοπαθής

Τροποποιημένο από Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management, 8th Edition, σελ. 1245

Στον Δυτικό κόσμο, η πλειοψηφία των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας οφείλεται σε λιθίαση/μικρολιθίαση χοληφόρων (38%-50%) ή σε κατάχρηση αλκοόλ (20-36%)^{162, 163}, ενώ σε περίπου 15-25% των περιπτώσεων το αίτιο παραμένει άγνωστο ακόμα και μετά από εκτεταμένη διερεύνηση¹⁶³.

3.2.1 Φαρμακευτική παγκρεατίτιδα

Μια από τις σχετικά σπάνιες αιτίες πρόκλησης παγκρεατίτιδας, η οποία παρ' όλα αυτά έχει ξεχωριστή κλινική σημασία, είναι τα φάρμακα, τα οποία αναγνωρίζονται ως αιτία σε 1- 2% των περιπτώσεων παγκρεατίτιδας¹⁶⁴. Περισσότερα από 100 φάρμακα έχουν συνδεθεί με την πρόκληση παγκρεατίτιδας, τις περισσότερες φορές μέσα από παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών^{164, 165}. Ιδεατά η απόδοση

ενός επεισοδίου παγκρεατίτιδας σε κάποιο φαρμακευτικό σκεύασμα, θα πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις. Πρωτίστως, θα πρέπει να έχουν αποκλεισθεί μέσω λεπτομερούς λήψης ιστορικού καθώς και κατάλληλων εξετάσεων άλλες, συνήθεις αιτίες παγκρεατίτιδας (π.χ. λιθίαση χοληφόρων, αλκοόλ). Δεύτερον, να υπάρχει πιθανός παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της παγκρεατίτιδας από το συγκεκριμένο φάρμακο. Κάποιοι ερευνητές προτείνουν ότι το διάστημα μεταξύ της έκθεσης σε κάποιο φάρμακο και της εμφάνισης της παγκρεατίτιδας πρέπει να συμπίπτει σε γενικές γραμμές μεταξύ των διαφόρων αναφορών¹⁶⁵. Τέλος, η σημαντικότερη απόδειξη της αιτιολογικής σχέσης φαρμάκου και παγκρεατίτιδας είναι η θετική δοκιμασία επανέκθεσης. Σε αυτή την περίπτωση, η επαναχορήγηση του ύποπτου φαρμάκου προκαλεί και πάλι παγκρεατίτιδα, αν και σε αυτή την περίπτωση η πρόκληση της παγκρεατίτιδας συνήθως επέρχεται πιο σύντομα σε σχέση με το πρώτο επεισόδιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η επανέκθεση σε κάποιο φάρμακο γίνεται τυχαία και ως εκ τούτου, μόνο μια μειοψηφία αναφορών έχουν να επιδείξουν θετικές δοκιμασίες επανέκθεσης. Στην πράξη μάλιστα, οι περισσότερες αναφορές περιπτώσεων δεν πληρούν σχεδόν κανένα από τα ανωτέρω κριτήρια. Για το λόγο αυτό έχουν υπάρξει ορισμένες προσπάθειες να οργανωθεί ο διαθέσιμος όγκος πληροφοριών με βάση ορισμένα κριτήρια, τα οποία δεν είναι ταυτόσημα σε όλες τις περιπτώσεις. Μια πρώτη προσπάθεια συστηματοποίησης της μελέτης της σχετιζόμενης με φάρμακα παγκρεατίτιδας ήταν αυτή των Mallory A και Kern F. Jr οι οποίοι το 1980¹⁶⁶ δημοσίευσαν μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χωρίζοντας τα φάρμακα σε 3 κατηγορίες ως προς τη βεβαιότητα συσχέτισής τους με την πρόκληση παγκρεατίτιδας, ανάλογα με την εκπλήρωση ορισμένων κριτηρίων, με κυριότερο τη θετική δοκιμασία επανέκθεσης, αλλά λαμβάνοντας υπόψη και την επίπτωση της παγκρεατίτιδας σε μελέτες δείκτη-ελέγχου (case-control) ή σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές ή πειραματόζωα. Άλλη προσπάθεια συστηματοποίησης των μελετών ήταν αυτή των Trivedi CD και Pitchumoni CS¹⁶⁷, οι οποίοι επίσης χώρισαν τα φάρμακα σε 3 κατηγορίες λαμβάνοντας υπόψη τους τόσο την ύπαρξη θετικής δοκιμασίας επανέκθεσης όσο και τον αριθμό των δημοσιευμένων περιπτώσεων (>20, 10-20). Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση είναι αυτή των Badalov et al.¹⁶⁵. Στην ταξινόμηση αυτή λαμβάνονται υπόψη η ύπαρξη θετικής δοκιμασίας επανέκθεσης, ο αποκλεισμός άλλων πιθανών αιτίων, πριν αποδοθεί το επεισόδιο παγκρεατίτιδας σε συγκεκριμένο φάρμακο, ο αριθμός των σχετικών δημοσιεύσεων και η ύπαρξη παρόμοιας λανθάνουσας περιόδου μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και την εκδήλωση του

επεισοδίου της παγκρεατίτιδας. Ειδικότερα για τη λανθάνουσα περίοδο ορίστηκαν 3 κατηγορίες: μικρή (<24 ώρες), μέση (1-30 ημέρες) και μακρά (>30 ημέρες). Με βάση τα κριτήρια αυτά έγινε ομαδοποίηση των φαρμάκων για τα οποία είχαν υπάρξει μέχρι τότε αναφορές, σε 4 ομάδες, με την πρώτη ομάδα να διαιρείται σε 2 υποομάδες. Αναλυτικά οι κατηγορίες της ταξινόμησης κατά Badalon et al. παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2 Ταξινόμηση φαρμάκων σχετιζόμενων με επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας κατά Badalon et al.¹⁶⁵.	
Κατηγορία Ia	Τουλάχιστον μία αναφορά περίπτωσης με θετική δοκιμασία επανέκθεσης, έχοντας προηγουμένως αποκλείσει ρητά άλλες αιτίες όπως αλκοόλ, υπερτριγλυκεριδαιμία, χολόλιθους και άλλα φάρμακα ως αιτία της παγκρεατίτιδας
Κατηγορία Ib	Τουλάχιστον μία αναφορά περίπτωσης με θετική δοκιμασία επανέκθεσης, χωρίς όμως να έχουν αποκλειστεί τα άλλα αίτια που αναφέρθηκαν
Κατηγορία II	Τουλάχιστον 4 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία, με συμβατή λανθάνουσα περίοδο σε $\geq 75\%$ των περιπτώσεων
Κατηγορία III	Τουλάχιστον 2 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία, χωρίς συμβατή λανθάνουσα περίοδο μεταξύ των περιπτώσεων και χωρίς επανέκθεση
Κατηγορία IV	Φάρμακα που δεν ανήκουν στις υπόλοιπες κατηγορίες, μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία, χωρίς επανέκθεση

Όπως φαίνεται σαφώς από τα ανωτέρω, το σημαντικότερο κριτήριο ήταν η θετική δοκιμασία επανέκθεσης, με τη συμβατότητα της λανθάνουσας περιόδου μεταξύ των μελετών να είναι επίσης σημαντική. Η ταξινόμηση αυτή, όπως και οι προηγούμενες, δεν κάνει κάποιου είδους διαχωρισμό μεταξύ δοσοεξαρτώμενης και ιδιοσυγκρασιακής αντίδρασης που οδηγεί στην εκδήλωση παγκρεατίτιδας, πιθανότατα διότι δεδομένα για δοσοεξαρτώμενη πρόκληση παγκρεατίτιδας είναι ελάχιστα και αφορούν σε μόλις 3 φάρμακα (παρακεταμόλη, ερυθρομυκίνη και καρβαμαζεπίνη)¹⁶⁵. Βασισμένοι στην ταξινόμηση που πρότειναν, οι Badalon και συν. παρουσίασαν και τα συγκεκριμένα φάρμακα που εντόπισαν να ανήκουν σε κάθε μια κατηγορία (Πίνακας 3.3).

Πίνακας 3.3 Φάρμακα που ανήκουν στις διάφορες κατηγορίες κατά Badalov et al.

Ia	Ib	II	III	IV
α -methyl dopa	All-trans-retinoic acid	Acetaminophen	Aledronate	Adrenocortico-trophic
Azodisalicylate	Amiodarone	Chlorthiazide	Atorvastatin	hormone
Bezafibrate	Azathioprine	Clozapine	Carbamazepine	Ampicillin
Cannabis	Clomiphene	DDI	Captopril	Bendroflumethiazide
Carbimazole	Dexamethasone	Erythromycin	Ceftriaxone	Benzapril
Codeine	Ifosfamide	Estrogen	Chlorothalidone	Betamethazone
Cytosine	Lamivudine	L-asparaginase	Cimetidine	Capecytabine
Arabinoside	Losartan	Pegasparagase	Clarithromycin	Cisplatin
Dapsone	Lynesterol/methoxyethinylestradiol	Propofol	Cyclosporin	Colchicine
Enalapril	6- MP	Tamoxifen	Gold	Cyclophosphamide
Furosemide	Meglumine		Hydrochlorothiazide	Cyproheptidine
Isoniazid	Methimazole		Indomethacin	Danazol
Mesalamine	Nelfinavir		Interferon/ribavirin	Diazoxide
Metronidazole	Norethindronate/mestranol		Irbesartan	Diclofenac
Pentamidine	Omeprazole		Isotretinoin	Difenoxylate
Pravastatin	Premarin		Ketorolac	Doxorubicin
Procainamide	Sulfamethazole		Lisinopril	Ethacrinic acid
Pyritonol	Trimethoprim/sulfamethazole		Metalozone	Famciclovir
Simvastatin			Metformin	Finasteride
Stibogluconate			Minocycline	5-fluorouracil
Sulfamethoxazole			Mirtazapine	Fluvastatin
Sulindac			Naproxen	Gemfibrozil
Tetracycline			Paclitaxel	Interleukin-2
Valproic acid			Prednisone	Ketoprofen
			Prednisolone	Lovastatin

3.3 Παθοφυσιολογία οξείας παγκρεατίτιδας

Ανεξαρτήτως αιτίου, η παθοφυσιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας φαίνεται πως ακολουθεί μια συγκεκριμένη ακολουθία γεγονότων, τα οποία έχουν κατεξοχήν μελετηθεί με τη χρήση ζωικών μοντέλων. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να επισημάνουμε ότι η απευθείας αναγωγή συμπερασμάτων από μελέτες που διενεργήθηκαν σε πειραματόζωα, στον άνθρωπο δεν είναι άμοιρη κινδύνων και απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

Σύμφωνα με την κοινά αποδεκτή θεωρία, κεντρικό ρόλο στα πρώτα στάδια της οξείας παγκρεατίτιδας, διαδραματίζει η μετατροπή του θρυψινογόνου σε θρυψίνη εντός του παγκρεατικού αδενοκυψελιδικού κυττάρου, και μάλιστα σε επαρκείς ποσότητες, ώστε να μην επαρκούν οι μηχανισμοί που υπάρχουν για την απομάκρυνση της ενεργής θρυψίνης¹⁶⁸. Σε αυτή την περίπτωση, η θρυψίνη ενεργοποιεί μια σειρά από παγκρεατικά προένζυμα εντός του παγκρέατος με καταστροφικές συνέπειες. Για να γίνει όμως πιο κατανοητός ο ανωτέρω μηχανισμός είναι απαραίτητο να αναφερθούν επιγραμματικά οι μηχανισμοί ελέγχου της ενδοκυττάριας ενεργοποίησης του θρυψινογόνου, καθώς και απομάκρυνσης της θρυψίνης που για διάφορους λόγους μπορεί να παραχθεί ενδοκυττάρια.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, μικρές ποσότητες θρυψίνης παράγονται ενδοκυττάρια στα αδενοκυψελιδικά κύτταρα του παγκρέατος, μέσω της ενεργοποίησης του θρυψινογόνου. Η ενεργοποίηση αυτή λαμβάνει χώρα μέσω της αποκοπής του πεπτιδίου ενεργοποίησης θρυψινογόνου (TAP-Trypsinogen activation peptide) από το μόριο του θρυψινογόνου. Έτσι από κάθε μόριο θρυψινογόνου προκύπτει ένα μόριο θρυψίνης και ένα μόριο TAP. Η ποσότητα αυτή θρυψίνης πρέπει να εξουδετερωθεί και για το λόγο αυτό υπάρχουν μια σειρά μηχανισμών. Ένας από τους πλέον βασικούς είναι η παρουσία του SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1), ο οποίος είναι αναστολέας της θρυψίνης και ο οποίος αναστέλλει το 20% της ενδοκυττάριας παραγωγής θρυψίνης¹⁶⁸. Η αναστολή της θρυψίνης γίνεται μέσω άμεσης δέσμευσης του ενζυμικού κέντρου του μορίου της θρυψίνης από το SPINK1 το οποίο παράγεται εντός των αδενοκυψελιδικών κυττάρων και στη συνέχεια εισέρχεται στα ίδια ζυμογόνα κοκκία με το θρυψινογόνο, οπότε δεσμεύει τις ποσότητες θρυψίνης που τυχόν προκύπτουν από την πρωτεόλυση του θρυψινογόνου. Ένας ακόμη σημαντικός μηχανισμός απομάκρυνσης της ενδοκυττάριας θρυψίνης είναι η αυτόλυση του ενζύμου. Το ενδοκυττάριο ασβεστίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό ως προς τη ρύθμιση αυτού του φαινομένου. Συγκεκριμένα, η δέσμευση του ασβεστίου σε ειδική θέση του μορίου του TAP ευοδώνει την διάσπαση του θρυψινογόνου σε TAP και θρυψίνη¹⁶⁹. Επιπρόσθετα, η δέσμευση του ασβεστίου σε μια άλλη θέση του μορίου του θρυψινογόνου και της θρυψίνης, σε άμεση συνάφεια με το σημείο όπου διασπώνται τα μόρια αυτά μέσω αυτόλυσης, δρα αποτρεπτικά στη διάσπαση αυτή, καθιστώντας τα μόρια θρυψινογόνου και θρυψίνης πιο ανθεκτικά στην αυτόλυση. Έτσι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου δρα ως ρυθμιστής της

ενδοκυττάριας δράσης της θρυψίνης, όπου υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου ενισχύουν την παραγωγή θρυψίνης ευοδώνοντας την αποκοπή του TAP από το μόριο θρυψινογόνου και ταυτόχρονα καθιστούν τα μόρια του θρυψινογόνου και της θρυψίνης πιο ανθεκτικά στην αυτόλυση, ενώ το αντίθετο συμβαίνει όταν οι ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις ασβεστίου είναι χαμηλές. Επομένως η διατήρηση χαμηλών συγκεντρώσεων ασβεστίου είναι σημαντικός μηχανισμός προστασίας του αδενοκυψελιδικού κυττάρου, αφού αποτρέπει τη διάσπαση του θρυψινογόνου και ευοδώνει την αυτόλυση της θρυψίνης όταν παραχθεί ενδοκυττάρια¹⁷⁰. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός αποτροπής της ενδοκυττάριας ενεργοποίησης θρυψίνης είναι και η διαμερισματοποίηση των ενζύμων μέσα στο παγκρεατικό κύτταρο. Με τον τρόπο αυτό τα πεπτικά ένζυμα παραμένουν διαχωρισμένα από τις λυσοσωμικές υδρολάσες (π.χ. Καθεψίνη Β), καθώς περνούν μέσα από το σωματίο Golgi που σε διαφορετική περίπτωση θα προκαλούσαν μετατροπή του θρυψινογόνου σε θρυψίνη¹⁶⁸. Τέλος, το πάγκρεας διαθέτει και μια σειρά μη ειδικών πρωτεασών, όπως η α1-αντιθρυψίνη και η α2-μακροσφαιρίνη που απενεργοποιούν την ενδοκυττάρια παραχθείσα θρυψίνη¹⁶⁸.

Στην οξεία παγκρεατίτιδα, οι μηχανισμοί αυτοί ανεπαρκούν για λόγους που δεν είναι πάντοτε γνωστοί και ίσως διαφέρουν ανάλογα του αιτίου. Έτσι η μετατροπή του θρυψινογόνου σε θρυψίνη γίνεται εντός του παγκρεατικού κυττάρου και όχι στον αυλό του δωδεκαδακτύλου υπό την επίδραση της εντεροκινάσης όπως είναι το φυσιολογικό. Η ενεργοποιημένη θρυψίνη, με τη σειρά της προκαλεί τη μετατροπή μιας σειράς προενζύμων στις ενεργές μορφές όπως η ελαστάση, η φωσφολιπάση A₂ και η καρβοξυπεπτιδάση, εντός του παγκρέατος. Η θρυψίνη επίσης ενεργοποιεί τον καταρράκτη του συμπληρώματος και το σύστημα της κινίνης^{163, 168}. Η βλάβη του παγκρεατικού ιστού (αδενικών κυψελών, πόρων, αγγειακού ενδοθηλίου και διάμεσου ιστού) από την παραγωγή των ανωτέρω ενζύμων οδηγεί σε τοπική φλεγμονή. Η μικροκυκλοφορία του παγκρέατος διαταράσσεται και δημιουργούνται συνθήκες τοπικής ισχαιμίας λόγω αγγειόσπασμου και τριχοειδικής στάσης. Αποτέλεσμα είναι να αυξάνει η διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος και η εμφάνιση οιδήματος. Ταυτόχρονα παρατηρείται έκκριση κυτταροκινών, όπως είναι η IL-8 και προσέλκυση μακροφάγων και πολυμορφοπύρηνων ενώ σημαντική είναι και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος^{162, 163, 168}. Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει μια μικρή αναφορά στο ρόλο των κυτταροκινών και των προσκολλητικών μορίων στις φλεγμονώδεις

διεργασίες. Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που δρουν ως ισχυροί διαμεσολαβητές στην επικοινωνία των διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού, και όχι μόνο, συστήματος. Μεταφέρουν σήματα μεταξύ των κυττάρων και συντονίζουν την ανοσολογική απόκριση, δεσμευόμενες σε ειδικούς για την κάθε μία υποδοχείς. Η δράση τους μπορεί να είναι τοπική, σε ένα συγκεκριμένο ιστό, ή συστηματική όταν μεταφερόμενες μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας ασκούν επιδράσεις σε απομακρυσμένους ιστούς, δρώντας κατά κάποιο τρόπο ως οι «ορμόνες» του ανοσοποιητικού συστήματος. Πέρα από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, οι κυτταροκίνες παράγονται και από κύτταρα άλλων ιστών, όπως για παράδειγμα το ενδοθήλιο των αγγείων¹⁷¹. Η δράση των διαφόρων κυτταροκινών στα πλαίσια της φλεγμονώδους διεργασίας δεν είναι μονοσήμαντη αλλά σε γενικές γραμμές οι κυτταροκίνες θα μπορούσαν να διακριθούν σε αυτές με προφλεγμονώδη (π.χ. TNF, IL-1, IL-2, IL-6) και σε αυτές με αντιφλεγμονώδη δράση (π.χ. IL-10, IL-4, IL-1ra). Η παραγωγή τους ελέγχεται μέσω του πυρηνικού παράγοντα κβ (NF-κβ)¹⁷².

Τα λευκά αιμοσφαίρια (αρχικά πολυμορφοπύρρηνα και στη συνέχεια μακροφάγα) έλκονται στην περιοχή της φλεγμονής και εισέρχονται στον παγκρεατικό ιστό με τη μεσολάβηση προσκολλητικών μορίων (π.χ. ICAM-1, VCAM-1, L-, P- και E-σελεκτίνη), που εκφράζονται τόσο στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων του παγκρέατος υπό την επίδραση των κυτταροκινών, όσο και στη δική τους επιφάνεια^{173, 174}. Συγκεκριμένα, η αρχική, χαλαρή, δέσμευση και κύλιση (rolling) των λευκών αιμοσφαιρίων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων διαμεσολαβείται από τα μόρια σελεκτινών (P- και E- σελεκτίνη) τα οποία συνδέονται με τους αντίστοιχους συνδέτες (ligands) στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων (π.χ. ESL-1 και PSGL-1). Η χαλαρή αυτή σύνδεση επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ λευκών αιμοσφαιρίων και ενδοθηλιακών κυττάρων, με τα πρώτα να δέχονται την επίδραση φλεγμονωδών παραγόντων, παραγόμενων από το ενδοθήλιο και να ενεργοποιούνται. Ακολούθως, με τη δημιουργία πιο σταθερών συνδέσεων μεταξύ μορίων της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών (π.χ. ICAM-1 και VCAM-1), που εκφράζονται στο ενδοθήλιο και των αντίστοιχων συνδετών τους στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, που ανήκουν στην οικογένεια των ιντεγρινών (integrins) (π.χ. LFA-1, Mac-1 και VLA-4), επιτυγχάνεται η σταθεροποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελεί προϋπόθεση για την εν συνεχεία διαπήδησή τους μέσω του ενδοθηλίου στο φλεγμαίνοντα ιστό.^{173, 174} Ειδικά για το ICAM-1, πειραματικά δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα

έδειξαν ότι μπορεί να εκφραστεί και στα ίδια τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα του παγκρέατος¹⁷⁵, πέραν το ενδοθηλίου και ότι μεταξύ άλλων η έκφραση του ευδοδώνεται από την θρυψίνη¹⁷⁶ και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου¹⁷⁷. Στη συνέχεια, τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα του παγκρέατος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα πολυμορφοπύρρηνα, τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα συμμετέχουν στην έκκριση μια σειράς μεσολαβητών φλεγμονής, όπως οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, NO, κυτταροκίνες και ελεύθερες ρίζες, ενισχύοντας περαιτέρω τη φλεγμονώδη αντίδραση.

Η περαιτέρω πορεία της φλεγμονής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών^{178, 179}. Σε περίπτωση επικράτησης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η πορεία της παγκρεατίτιδας χαρακτηρίζεται από επιδείνωση, διαφυγή υγρού στο διάμεσο χώρο του παγκρέατος, θρόμβωση αγγείων και πρόκληση αιμορραγιών στο παγκρεατικό παρέγχυμα (αιμορραγική παγκρεατίτιδα). Οι κυτταροκίνες που φτάνουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, ενεργοποιούν τα κύτταρα Kupffer, τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν κυτταροκίνες και πρωτεΐνες οξείας φάσεως στη συστηματική κυκλοφορία (π.χ CRP, IL-6), οι οποίες σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη απελευθέρωση ενζύμων από το φλεγμαίνον πάγκρεας οδηγούν στην εμφάνιση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Systemic inflammatory Response Syndrome-SIRS) που με τη σειρά της οδηγεί σε βλάβες οργάνων στόχων, όπως οι πνεύμονες, η καρδιά, τα αγγεία και οι νεφροί με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας (Multiple Organs Dysfunction Syndrome-MODS)^{178, 179}. Ένα ακόμα επακόλουθο είναι οι σηπτικές επιπλοκές και συγκεκριμένα η επιμόλυνση της παγκρεατικής νέκρωσης ή το απόστημα. Η μικροβιακή προσβολή μπορεί να επέλθει είτε δια της αιματογενούς οδού, είτε με τη λεγόμενη βακτηριακή διαμετάθεση (bacterial translocation), κατά την οποία τα βακτήρια περνούν μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου στους μεσεντέριους λεμφαδένες και ακολούθως στη συστηματική κυκλοφορία, την πυλαία κυκλοφορία, την περιτοναϊκή κοιλότητα και τα ενδοκοιλιακά όργανα¹⁸⁰. Η διαμετάθεση δεν παρατηρείται σε φυσιολογικές συνθήκες λόγω της ύπαρξης μιας σειράς φραγμών ανοσολογικής αλλά και ανατομικής φύσεως. Σε συνθήκες φλεγμονής οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται ότι ανεπαρκούν με επακόλουθο την εμφάνιση σηπτικών επιπλοκών.

3.4 Διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας

Η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας βασίζεται σε ένα συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών/απεικονιστικών στοιχείων¹⁸¹. Το βασικότερο κλινικό σύμπτωμα είναι το οξύ κοιλιακό άλγος με εντόπιση, συνήθως, στο άνω ήμισυ της κοιλιακής χώρας, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι εντοπισμένο στο επιγάστριο, το δεξί ή αριστερό υποχόνδριο, καθώς και σπάνια στο κάτω ήμισυ της κοιλιακής χώρας, λόγω ταχείας ροής παγκρεατικών εκκρίσεων κατά μήκος του κατιόντος κόλου. Το άλγος φτάνει στο μέγιστο του συνήθως εντός 10-30 λεπτών. Συνήθης είναι η ζωνοειδής επέκταση του άλγους στην οσφυϊκή χώρα και η απουσία ανταλγικής θέσης. Η συνύπαρξη ναυτίας και εμέτου είναι ιδιαίτερα συχνή και παρατηρείται περίπου στο 90% των ασθενών.

Τα κλινικά ευρήματα είναι συνάρτηση της βαρύτητας της νόσου και είναι χαρακτηριστική η αναντιστοιχία αναφερόμενων συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων στους ασθενείς με ήπια παγκρεατίτιδα. Αντίθετα στη σοβαρή παγκρεατίτιδα, αν και υπάρχει επίσης μια σχετική αναντιστοιχία συμπτωμάτων και σημείων, η κλινική εικόνα είναι σαφώς ανησυχητική, αφού συχνά συνυπάρχει ειλεός, με συνοδό κοιλιακή διάταση, έντονη ευαισθησία και σύσπαση του κοιλιακού τοιχώματος, ιδίως στο επιγάστριο. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία είναι το σημείο Grey-Turner (εκχυμώσεις στα πλάγια της κοιλιακής χώρας) και το σημείο Cullen (εκχύμωση περιομφαλικά) τα οποία παρατηρούνται, αν και σπάνια (1%), σε περιπτώσεις αιμορραγικής παγκρεατίτιδας και αποτελούν προγνωστικά σημεία δυσμενούς πρόγνωσης. Η οξεία παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από μεγάλες απώλειες υγρών στον τρίτο χώρο και για το λόγο αυτό είναι πολύ συχνή η παρουσία σημείων υποογκαιμίας. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί ταχύπνοια ή/και δύσπνοια λόγω υποδιαφραγματικής φλεγμονής που προκαλεί επώδυνες αναπνευστικές κινήσεις, λόγω πλευριτικών συλλογών ή λόγω εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS).

Εργαστηριακά, η οξεία παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από άνοδο της αμυλάσης ή/και της λιπάσης ορού. Η αμυλάση ανεβαίνει 6-12 ώρες μετά την έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας και παραμένει ανεβασμένη για 3-5 ημέρες. Για να τεθεί η διάγνωση απαιτείται άνοδος 3 φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις π.χ. επαναλαμβανόμενες προσβολές

χρόνιας παγκρεατίτιδας, η άνοδος μπορεί να είναι μικρότερη. Υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα όσον αφορά τη χρήση της αμυλάσης ως διαγνωστικού εργαλείου. Η ευαισθησία της, όπως και η ειδικότητά της είναι μεν υψηλή, αλλά όχι 100% και υπάρχουν περιπτώσεις είτε πολύ σοβαρής είτε πολύ ήπιας παγκρεατίτιδας, όπου δεν παρατηρείται σημαντική άνοδός της, όπως επίσης και σε ορισμένες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σχετιζόμενης με υπερτριγλυκεριδαιμία. Επίσης υψηλή αμυλάση παρατηρείται και σε άλλες παθήσεις όπως η παρωτίτιδα, η σαλπινγίτιδα, διάτρηση κοίλου σπλάχνου και εντερική ισχαιμία, αν και συνήθως η άνοδος που παρατηρείται δεν υπερβαίνει τις 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Χρονίως αυξημένες τιμές αμυλάσης παρατηρούνται στη μακροαμυλασαιμία, κατά την οποία η αμυλάση είναι συνδεδεμένη με κάποια ανοσοσφαιρίνη ή κάποια άλλη ανώμαλη πρωτεΐνη και σχηματίζουν ένα μακρομόριο που δεν επιτρέπει την απέκκριση της αμυλάσης από τους νεφρούς. Για το λόγο αυτό σε περιπτώσεις μακροαμυλασαιμίας έχουμε αυξημένη αμυλάση ορού αλλά όχι ούρων.

Η λιπάση παρουσιάζει παρόμοια διαγνωστικά χαρακτηριστικά με την αμυλάση, αν και ίσως έχει κάπως μεγαλύτερη ειδικότητα¹⁸², ενώ παραμένει και για μεγαλύτερο διάστημα στην κυκλοφορία. Παρόλα αυτά στην πράξη δεν έχει φανεί να υπερέχει σημαντικά¹⁸³.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν και αυτές σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας. Η απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να αναδείξει την παρουσία «έλικας φρουρού», δηλαδή εικόνα τοπικού ειλεού λόγω πάρεσης του εντέρου που προκαλείται από τη φλεγμονή. Αντίστοιχης σημασίας είναι και το σημείο διακοπής του αέρα στο εγκάρσιο κόλον. Η ακτινογραφία θώρακα σε ποσοστό 30% είναι παθολογική¹⁶³. Συνήθη ευρήματα είναι η παρουσία πλευριτικής συλλογής (συνήθως αριστερά ή άμφω) και η άνοδος ημιδιαφράγματος. Σε περίπτωση ARDS υπάρχουν τα χαρακτηριστικά ευρήματα του συνδρόμου. Ο υπέρηχος κοιλίας είναι συχνά η πρώτη απεικονιστική εξέταση που πραγματοποιείται σε περιπτώσεις κοιλιακού άλγους, αλλά στην παγκρεατίτιδα δεν έχει υψηλή διαγνωστική αξία, αφού στο 25-30% των περιπτώσεων το πάγκρεας δε δύναται να απεικονιστεί λόγω παρουσίας εντερικών ελίκων με αέρα έμπροσθεν αυτού¹⁶³. Η αξονική τομογραφία αποτελεί την καλύτερη απεικονιστική εξέταση τόσο όσον αφορά τη διάγνωση (στην οξεία φάση) όσο και την εκτίμηση της βαρύτητας (την 4^η μέρα) της

παγκρεατίτιδας¹⁸⁴. Η μαγνητική τομογραφία είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδος η οποία μάλιστα υπερτερεί έναντι της CT στην απεικόνιση της νέκρωσης και των συλλογών¹⁸⁵, αν και δεν είναι πάντοτε διαθέσιμη.

3.5 Ταξινόμηση της βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας

Είναι σαφές ότι η πλειονότητα των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα αναρρώνουν σχετικά σύντομα και χωρίς σοβαρά επακόλουθα. Παρόλα αυτά, μια ομάδα ασθενών ακολουθεί μια πολύ σοβαρότερη κλινική πορεία με την εμφάνιση τοπικών (παγκρεατική νέκρωση), καθώς και συστηματικών επιπλοκών (νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτικές επιπλοκές), που κάποιες φορές οδηγούν στο θάνατο. Ο σαφής ορισμός των δύο αυτών κλινικών μορφών της νόσου καθώς και η έγκαιρη ει δυνατόν αναγνώριση των σοβαρών επεισοδίων παγκρεατίτιδας έχει γίνει αντικείμενο ενδελεχούς μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες. Μόλις το 1992 υπήρξε η πρώτη προσπάθεια ομοφωνίας (συμπόσιο της Ατλάντα)¹⁸⁶ για τον ορισμό των επιπλοκών αλλά και του τι συνιστά σοβαρή παγκρεατίτιδα. Η ταξινόμηση της Ατλάντα ορίζει 2 κατηγορίες βαρύτητας (ήπια και σοβαρή), καθώς επίσης παρέχει ορισμούς για ορισμένες τοπικές και συστηματικές επιπλοκές. Έκτοτε η ταξινόμηση αυτή υπέστη κριτική εστιασμένη κυρίως στους ορισμούς των επιπλοκών και την επί μέρους αποδοχή τους από την επιστημονική κοινότητα¹⁸⁷. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες αναθεώρησής της^{188, 189}. Η πλέον πρόσφατη ταξινόμηση¹⁸⁹ αναγνωρίζει 2 όχι απόλυτα διακριτές φάσεις στη φυσική ιστορία της νόσου, αντικατοπτρίζοντας και την ύπαρξη 2 αιχμών αυξημένης θνητότητας, την πρώιμη (αδρά η πρώτη εβδομάδα) και την αψώτερη. Επίσης περιλαμβάνει 3 κατηγορίες βαρύτητας (ήπια, μετρίως σοβαρή και σοβαρή), αναγνωρίζει 2 τύπους οξείας παγκρεατίτιδας (οιδηματώδης και νεκρωτική) και ορίζει με σαφήνεια τις συστηματικές επιπλοκές βασισμένη στην ταξινόμηση της πολυοργανικής ανεπάρκειας (MODS-multiple organ dysfunction score) κατά Marshall JC et al¹⁹⁰. Επιπλέον χωρίζει την ανεπάρκεια οργάνων σε παροδική (<48 ώρες) και εμμένουσα. Οι τοπικές επιπλοκές χωρίζονται σε οξεία περιπαγκρεατική συλλογή υγρού, δημιουργία ψευδοκύστεων, οξεία νεκρωτική συλλογή και περιχαρακωμένη νέκρωση. Η ταξινόμηση της βαρύτητας περιλαμβάνεται στον Πίνακα 3.4.

Πίνακας 3.4 Ταξινόμηση βαρύτητας οξείας παγκρεατίτιδας κατά Banks et al.¹⁸⁹

Ήπια παγκρεατίτιδα
Απουσία ανεπάρκειας κάποιου οργάνου Απουσία τοπικών ή συστηματικών επιπλοκών
Μετρίως σοβαρή παγκρεατίτιδα
Παροδική ανεπάρκεια οργάνου (<48 ώρες) και/ή Τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές χωρίς όμως εμμένουσα ανεπάρκεια οργάνων
Σοβαρή παγκρεατίτιδα
Εμμένουσα ανεπάρκεια ενός ή πολλαπλών οργάνων

3.6 Πρόγνωση βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας

Η προσπάθεια πρόγνωσης της σοβαρής παγκρεατίτιδας προηγήθηκε του ακριβούς ορισμού της βαρύτητας αυτής. Από κλινικής άποψης αυτό είναι κατανοητό, αφού έχει αποδειχθεί ότι ο έγκαιρος εντοπισμός των σοβαρών περιπτώσεων και κατ' επέκταση η άμεση έναρξη εντατικής παρακολούθησης και θεραπείας σε εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα, οδηγεί σε ελάττωση της θνητότητας¹⁹¹, ενώ αντίθετα η καθυστέρηση πρόσβασης σε αυτά την αυξάνει¹⁹². Η σχετική βιβλιογραφία είναι αρκετά συγκεχυμένη από την άποψη ότι οι υπό μελέτη προγνωστικοί παράγοντες ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες, όπως συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. CRP¹⁹³, αιματοκρίτης¹⁹⁴), κλινικά στοιχεία (π.χ. ηλικία¹⁹⁵), εργαστηριακές εξετάσεις που δε χρησιμοποιούνται ακόμη στην κλινική πράξη (π.χ. διάφορες κυτταροκίνες¹⁹⁶), απεικονιστικά ευρήματα (π.χ. Baltazar score¹⁹⁷), καθώς και ποικίλοι συνδυασμοί κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων (π.χ. κριτήρια Ranson¹⁹⁸, SOFA¹⁹⁹, Glasgow²⁰⁰, APACHE II²⁰¹). Επίσης οι εκβάσεις που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί ως αντιπροσωπευτικές της σοβαρής μορφής παγκρεατίτιδας είναι ποικίλες και αφορούν τόσο κλινικά στοιχεία (π.χ. ανεπάρκεια οργάνων, σηπτικές επιπλοκές ή θάνατο), όσο και πιο ασαφείς και όχι τόσο αντιπροσωπευτικές κατηγοριοποιήσεις όπως η διάρκεια νοσηλείας ή η αναγκαιότητα χειρουργικής παρέμβασης. Αρκετοί ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει κάποιους «εδραιωμένους» προγνωστικούς δείκτες όπως το Ranson score για τον καθορισμό των ομάδων βαρύτητας, το οποίο φυσικά αποτελεί μεθοδολογικό σφάλμα, αφού κανένας από τους δείκτες αυτούς δεν έχει 100% ευαισθησία ή ειδικότητα και επομένως δεν μπορούν να

χρησιμοποιηθούν ως χρυσός κανόνας για τη μελέτη της προγνωστικής αξίας άλλων, νεότερων δεικτών. Σε πρόσφατη μελέτη²⁰², η οποία διενεργήθηκε στα πλαίσια προετοιμασίας του παρόντος πονήματος, συγκεντρώθηκαν αναλυτικές πληροφορίες για όλες τις δημοσιεύσεις που αφορούν σε βιοδείκτες μη χρησιμοποιούμενους στην καθημερινή κλινική πράξη και οι οποίοι έχουν μελετηθεί ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες για την σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα. Η έρευνα κάλυψε μια χρονική περίοδο από το 1966 έως και το 2009. Ανευρέθηκαν 184 σχετικές μελέτες οι οποίες πραγματεύονταν την προγνωστική αξία συνολικά 196 διαφορετικών βιοδεικτών, οι οποίοι δεν ανήκουν στους χρησιμοποιούμενους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Είναι ενδιαφέρον ότι κανένας από τους δείκτες αυτούς δεν έχει βρει εφαρμογή παρά το γεγονός ότι στην πλειοψηφία τους είχαν κριθεί ως χρήσιμοι και αποτελεσματικοί προγνωστικοί παράγοντες στις σχετικές δημοσιεύσεις. Αυτό αναδεικνύει, μεταξύ άλλων, και το χάσμα που υπάρχει ανάμεσα στη βασική έρευνα και την εφαρμογή των διαφόρων ευρημάτων αυτής στην καθημερινή κλινική πρακτική.

3.7 Χρήση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας ως μοντέλο μελέτης της παγκρεατίτιδας

Η οξεία παγκρεατίτιδα έχει γίνει αντικείμενο χιλιάδων μελετών²⁰² σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η γνώση μας σχετικά με την παθοφυσιολογία της, τους παράγοντες πρόγνωσης της βαρύτητάς της αλλά και τη βέλτιστη θεραπεία. Παρόλα αυτά, υπάρχει μια σχετική δυσχέρεια μελέτης των πρώιμων σταδίων της, λόγω της σχετικής καθυστέρησης στην προσέλευση των ασθενών. Κατά την προσέλευση, στις περισσότερες περιπτώσεις, η φλεγμονώδης αντίδραση έχει ήδη εγκατασταθεί, ενώ δε λείπουν και περιπτώσεις που ήδη έχει εγκατασταθεί πολυοργανική ανεπάρκεια. Για το λόγο αυτό, η μελέτη των πρώτων σταδίων της νόσου έχει βασιστεί ιστορικά στη χρήση πειραματόζωων. Εξάλλου, χρησιμοποιώντας πειραματόζωα είναι εφικτή η λήψη παγκρεατικού ιστού, που στην περίπτωση του ανθρώπου δεν είναι εφικτή λόγω της ανατομίας του παγκρέατος.

Τα πειραματικά μοντέλα πρόκλησης παγκρεατίτιδας προσπαθούν να μιμηθούν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι θεωρείται ότι παρατηρούνται στον άνθρωπο. Έχουν χρησιμοποιηθεί τουλάχιστον 5 διαφορετικά μοντέλα, με το κάθε ένα να παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε ότι αφορά

την ευκολία πρόκλησης παγκρεατίτιδας αλλά και την ομοιότητα της παγκρεατίτιδας που προκαλείται με την αντίστοιχη στον άνθρωπο²⁰³. Στα πειραματικά αυτά μοντέλα έχουμε πρόκληση παγκρεατίτιδας με την ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή έγχυση cerulein, με την έγχυση χολικών αλάτων (ταυροχολικού νατρίου) εντός του παγκρεατικού πόρου, με τη χορήγηση ειδικής δίαιτας χαρακτηριζόμενη από έλλειψη χολίνης-πλεόνασμα εθειονίνης (choline-deficient, ethionine-supplemented diet), με την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση L-αργινίνης ή, τέλος, με την απολίνωση του παγκρεατικού πόρου. Κάθε ένα από τα μοντέλα αυτά έχει ορισμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, το μοντέλο cerulein μπορεί να συνδυαστεί με διαγονιδιακά ποντίκια και να διευκολύνει έτσι τη μελέτη συγκεκριμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Σε αντίθεση, συγκεκριμένες πτυχές του φαινομένου, όπως η υπερέκκριση χολοκυστοκινίνης δεν αναπαράγονται επαρκώς και για το λόγο αυτό, αν και πολύ συχνά χρησιμοποιούμενο, το μοντέλο αυτό έχει επικριθεί²⁰³. Τα μοντέλα έγχυσης χολικών αλάτων ή απολίνωσης του παγκρεατικού πόρου απαιτούν διενέργεια λαπαροτομής στο πειραματόζωο και ως εκ τούτου είναι δυσκολότερα στη χρήση τους. Σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα πειραματικού μοντέλου, η ανατομία του αρουραίου διαφέρει από αυτή του ανθρώπου²⁰⁴ (π.χ. κοινή εκβολή παγκρεατικού και χοληδόχου πόρου σε μεγάλο μήκος, ανυπαρξία χοληδόχου κύστης). Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι κανένα από τα μοντέλα δεν παρέχει πλήρη αναπαράσταση όλων των φαινομένων που λαμβάνουν χώρα στην ανθρώπινη παγκρεατίτιδα, ενώ και η έκβασή τους είναι σε μεγάλο βαθμό καθορισμένη (για παράδειγμα ήπια-οιδηματώδης παγκρεατίτιδα στο μοντέλο cerulein, βαριά-νεκρωτική στην έγχυση ταυροχολικού νατρίου), καθιστούν προβληματική την απευθείας μεταφορά συμπερασμάτων που προκύπτουν από τη χρήση πειραματόζωων, στην ανθρώπινη παγκρεατίτιδα, χωρίς αυτό βέβαια να υποτιμά τη χρησιμότητα της πειραματικής προσέγγισης.

Εύκολα συνάγεται από τα ανωτέρω ότι η χρήση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας παρουσιάζει μια σειρά από πλεονεκτήματα. Πρώτον, δεν αποτελεί μοντέλο αλλά αφορά ασθενείς. Δεύτερον η χρονική στιγμή έναρξης του φαινομένου είναι γνωστή και ο ασθενής στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων βρίσκεται ήδη υπό παρακολούθηση. Με δεδομένο μάλιστα ότι στις περισσότερες περιπτώσεις έχει προηγηθεί κάποιος εργαστηριακός έλεγχος, είναι γνωστή η πρότερη κατάσταση του ασθενούς και μπορεί να μελετηθεί η μεταβολή των διαφόρων εργαστηριακών

παραμέτρων στο χρόνο, ήδη από τα πρώτα στάδια της παγκρεατίτιδας. Με την εξαίρεση της αδυναμίας λήψης παγκρεατικού ιστού στον άνθρωπο, η μετά από ERCP παγκρεατίτιδα παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα του πειραματικού μοντέλου (γνωστή έναρξη, δυνατότητα μελέτης από την αρχή του φαινομένου), μελετώντας αυτή καθ' εαυτή την παγκρεατίτιδα στον άνθρωπο. Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα μια τέτοιας προσέγγισης, ο αριθμός των σχετικών μελετών είναι μάλλον περιορισμένος²⁰⁵⁻²⁰⁹, ιδίως αν συγκριθεί με το συνολικό όγκο δημοσιεύσεων για την παγκρεατίτιδα. Οι μελέτες αυτές αφορούν κατά κύριο λόγο τις μεταβολές διαφόρων κυτταροκινών κατά τα πρώιμα στάδια της οξείας παγκρεατίτιδας. Οι κυτταροκίνες που μελετήθηκαν ποικίλουν στις διάφορες μελέτες, αν και ορισμένες όπως η IL-8 και IL-10 μελετήθηκαν στις περισσότερες, ενώ η IL-6 σε όλες. Καμία μελέτη δεν έχει ασχοληθεί με το ρόλο των προσκολλητικών μορίων στα πρώιμα στάδια της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας, ενώ και αυτές που ασχολήθηκαν με αυτά στο γενικότερο πλαίσιο της οξείας παγκρεατίτιδας είναι ελάχιστες^{210, 211} και εστιασμένες κατά κύριο λόγο στην εκτίμηση της βαρύτητας της παγκρεατικής προσβολής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σκοποί έρευνας

4.1 Εισαγωγή

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είχε δύο διακριτούς αλλά ταυτόχρονα αλληλοσυμπληρούμενους στόχους. Αφενός εκπονήθηκε με στόχο τη μελέτη της ERCP ως διαγνωστικής και κυρίως ως θεραπευτικής τεχνικής στις παθήσεις των χοληφόρων και του παγκρέατος. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην ανάλυση των επιπλοκών αυτής, καθώς και στη μελέτη προγνωστικών αλλά και δεικτών έγκαιρης διάγνωσης για αυτές. Αφετέρου, αξιοποιώντας τις πληροφορίες και το βιολογικό υλικό που συλλέχθηκαν, επιχειρήθηκε η χρησιμοποίηση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας ως μοντέλο μελέτης των πρώιμων σταδίων της παγκρεατίτιδας στον άνθρωπο.

4.2 Μελέτη επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, επιπλοκών, προγνωστικών παραγόντων και μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης

Αρχικά, επιδιώχθηκε η αναλυτική καταγραφή μεγάλου αριθμού παραμέτρων, όπως τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο, λήψη φαρμάκων), οι ενδείξεις πραγματοποίησής της, καθώς και οι διαγνώσεις που τέθηκαν με την πραγματοποίησή της. Πέραν αυτών, έγινε λεπτομερής καταγραφή των τεχνικών παραμέτρων της επέμβασης, τόσο όσον αφορά στη χρήση των διαφόρων τεχνικών καθετηριασμού, όσο και στην εφαρμογή των διαφόρων θεραπευτικών τεχνικών. Οι εργαστηριακές τιμές συνήθων εργαστηριακών παραμέτρων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση-AST, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης-ALT, αλκαλική φωσφατάση-ALP, γ-γλουταμική τρανσπεπτιδάση-γGT, ολική χολερυθρίνη-TBIL, άμεση χολερυθρίνη-DBIL και αμυλάση-AMS) καταγράφηκαν τόσο πριν την επέμβαση, όσο και κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά από αυτή. Τέλος, ιδιαίτερη μέριμνα λήφθηκε για την ολοκληρωμένη καταγραφή των αποτελεσμάτων αλλά και των επιπλοκών της μεθόδου.

Σε δεύτερο επίπεδο, επιδιώχθηκε η συσχέτιση των διαφόρων επιδημιολογικών και τεχνικών παραμέτρων με την εμφάνιση συγκεκριμένων επιπλοκών αλλά και η ποσοτικοποίηση της σημασίας της κάθε παραμέτρου, στην εμφάνιση της εκάστοτε επιπλοκής. Απώτερος στόχος ήταν ο έλεγχος της σημασίας των διαφόρων κοινά αποδεκτών παραγόντων κινδύνου στο συγκεκριμένο πληθυσμό, αλλά και η ανάδειξη επιπλέον παραγόντων, αν αυτό καθίστατο εφικτό.

Η καταγραφή των διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων είχε ως στόχο τη μελέτη της πορείας των δεικτών αυτών στο χρόνο και το συσχετισμό τους με την έκβαση της ERCP και ιδιαίτερα τις επιπλοκές που παρατηρήθηκαν. Απώτερος σκοπός ήταν η επιβεβαίωση της χρησιμότητας της αμυλάσης, που έχει προταθεί ως παράγοντας έγκαιρης διάγνωσης της παγκρεατίτιδας μετά από ERCP, αλλά και η διερεύνηση της πιθανής διαγνωστικής αξίας νέων δεικτών. Ως έγκαιρη διάγνωση της παγκρεατίτιδας, νοείται η αξιόπιστη διάγνωση της νόσου πριν την πάροδο 24 ωρών όπως προβλέπεται από τα ισχύοντα κριτήρια⁹⁴.

Η ανάλυση των ανωτέρω δεδομένων είχε ως τελικό στόχο τον εντοπισμό των ασθενών που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων επιπλοκών, είτε λόγω εγγενών χαρακτηριστικών τους, είτε λόγω σχετιζόμενων με την ERCP παραγόντων. Οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την έγκαιρη χρήση κάποιου προληπτικού μέσου, όπως για παράδειγμα η τοποθέτηση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για την πρόληψη της παγκρεατίτιδας^{136, 157, 212}, ή η χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη της χολαγγειίτιδας¹⁵¹. Επιπλέον, η χρήση των δεδομένων σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών και κυρίως της παγκρεατίτιδας, στόχο είχε τον εντοπισμό των ασθενών με επιλεγμένη πορεία το νωρίτερο δυνατό, ώστε να εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία. Εναλλακτικά, θα ήταν δυνατός ο έγκαιρος εντοπισμός των ασθενών εκείνων που παρουσιάζουν πάρα πολύ μικρή πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών και κατ' επέκταση η έξοδός τους από το νοσοκομείο θα μπορούσε να επισπευστεί με ασφάλεια, οδηγώντας σε συντομότερη επάνοδο στην κανονική τους δραστηριότητα και σε σημαντικές οικονομίες για το σύστημα υγείας.

Βεβαίως, δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση των διαφόρων επιπλοκών, αλλά και σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση ή αποκλεισμό της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας υπάρχουν αρκετά στη διεθνή βιβλιογραφία, όπως άλλωστε έχει αναφερθεί και αλλού στο παρόν πόνημα. Παρ' όλα

αυτά, η διερεύνηση και άλλων πιθανών παραγόντων κινδύνου συνεχίζει να αποτελεί ζητούμενο, αφού παρά τη βελτίωση των γνώσεών μας σχετικά με αυτούς, η παγκρεατίτιδα και οι υπόλοιπες επιπλοκές συνεχίζουν να αποτελούν συχνό πρόβλημα. Επίσης, με δεδομένο ότι οι πληθυσμοί ασθενών που έχουν μελετηθεί παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών δεν ταυτίζονται πάντα ως προς τους παράγοντες κινδύνου που εντοπίζουν. Η μελέτη επομένως του τοπικού πληθυσμού είναι δυνατό να βελτιώσει την επίγνωση μας σχετικά με την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη χρήση της ERCP. Σε αυτό, μεταξύ άλλων, στόχευσε η παρούσα μελέτη.

4.3 Μελέτη κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων στη μετά από ERCP παγκρεατίτιδα

Το δεύτερο σκέλος της ερευνητικής αυτής προσπάθειας είχε ως αντικείμενο τη μελέτη των διακυμάνσεων που παρατηρούνται στα επίπεδα διαφόρων κυτταροκινών και διαλυτών προσκολλητικών μορίων στον ορό του αίματος, αμέσως μετά την έναρξη της παγκρεατίτιδας. Η παγκρεατίτιδα μετά από ERCP χρησιμοποιήθηκε ως ερευνητικό μοντέλο για τους λόγους που αναπτύχθηκαν στο τελευταίο κεφάλαιο του Γενικού μέρους. Συνοπτικά, η παγκρεατίτιδα μετά από ERCP αφορά ασθενείς και επομένως οι όποιες παρατηρήσεις και συμπεράσματα, μπορούν ευκολότερα να γενικευτούν εν αντιθέσει με τα πειραματικά μοντέλα που βασίζονται σε πειραματόζωα. Επίσης, λόγω του ότι οι ασθενείς βρίσκονται ήδη υπό ιατρική παρακολούθηση, δίνεται η δυνατότητα μελέτης ακόμα και των πλέον πρώιμων σταδίων της παγκρεατικής φλεγμονής. Στα πλαίσια αυτής της ερευνητικής προσπάθειας, έγινε μελέτη των μεταβολών μιας σειράς κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων, τις πρώτες ώρες από την έναρξη της μετά από ERCP παγκρεατίτιδα.

Η επιλογή των κυτταροκινών και των προσκολλητικών μορίων βασίστηκε στον ιδιαίτερο ρόλο τους στην παγκρεατική φλεγμονή. Κάποιες από τις κυτταροκίνες έχουν προφλεγμονώδη δράση (ευοδώνουν τη φλεγμονή), όπως για παράδειγμα οι IL-1, IL-6, TNF- α και β , ενώ άλλες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, όπως η IL-10 και IL-4¹⁷¹. Άλλες από αυτές παράγονται κατά κύριο λόγο από τα μακροφάγα, όπως οι IL-1, 6, 8 και 12 και ο TNF- α , ενώ άλλες παράγονται κατά κύριο λόγο από τα T λεμφοκύτταρα. Ειδικότερα σε ότι αφορά στα λεμφοκύτταρα, τα τελευταία χρόνια

έχουν ανακαλυφθεί 3 κατηγορίες T βοηθητικών (T-helpers) λεμφοκυττάρων, με διαφορετική δράση και προφίλ παραγόμενων κυτταροκινών^{213, 214}. Οι 3 αυτές κατηγορίες είναι τα Th1, Th2 και Th17 λεμφοκύτταρα. Υπάρχουν ακόμη τα Th0 λεμφοκύτταρα, τα οποία δεν έχουν διαφοροποιηθεί ακόμη σε κάποια από τις υπόλοιπες κατηγορίες. Τα Th1 κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παραγωγή INF- γ και IL-2 αλλά όχι IL-4 και έχουν ρόλο σε αντιδράσεις τύπου καθυστερημένης υπερευαισθησίας (delayed-type hypersensitivity), στις οποίες κεντρικό ρόλο έχουν τα μονοκύτταρα/μακροφάγα (κυτταρική ανοσία)²¹⁵. Παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων είναι η αντίδραση του οργανισμού στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και σε μύκητες, αλλά και στην απόρριψη μοσχευμάτων. Μια άλλη κατηγορία βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, τα Th2, χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IL-4 και IL-10 αλλά όχι IL-2²¹⁵. Αυτά έχουν σημαντικό ρόλο σε αλλεργικές αντιδράσεις και τη χυμική ανοσία. Άλλη μια κατηγορία, πιο πρόσφατα ανακαλυφθείσα, είναι τα Th17, τα οποία χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IL-17A και IL-22²¹⁴. Ο ρόλος τους δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί, αλλά φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο σε μια σειρά αυτοάνοσων νοσημάτων. Ο ρόλος των λεμφοκυττάρων στην οξεία παγκρεατίτιδα έχει γίνει αντικείμενο μελέτης σε ανθρώπους²¹⁶⁻²¹⁸ και πειραματόζωα²¹⁹, αλλά η κατανόηση των σχετικών φαινομένων ακόμα απέχει από το να είναι πλήρης.

Σε ότι αφορά στο ρόλο των προσκολλητικών μορίων στην εξέλιξη της φλεγμονής στην παγκρεατίτιδα, τα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί είναι ακόμα πιο αποσπασματικά. Τα περισσότερα προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα^{220, 221}, ενώ και οι μελέτες σε ανθρώπους ως κύριο αντικείμενο έχουν την πρόγνωση της βαρύτητας της παγκρεατίτιδας^{210, 211, 222}, παρά το ρόλο των μορίων αυτών στα πρώτα στάδια της παγκρεατικής φλεγμονής.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης εξετάστηκαν οι εξής κυτταροκίνες: TNF- α , TNF- β , IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-22, IFN- γ και τα εξής προσκολλητικά μόρια: διαλυτό τμήμα (soluble) P-σελεκτίνης (sP-selectin), sE-selectin και sICAM-1. Η επιλογή των ανωτέρω μορίων έγινε προκειμένου να καλυφθεί όσο το δυνατόν πληρέστερα ο ρόλος των διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και του ενδοθηλίου των παγκρεατικών τριχοειδών. Μια συνοπτική και σε κάθε περίπτωση μη εξαντλητική αναφορά στην κυτταρική προέλευση της κάθε κυτταροκίνης και του κάθε προσκολλητικού μορίου που μελετήθηκαν, ακολουθεί στον Πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1 Κύρια Κυτταρική προέλευση κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων²²³⁻²²⁷

Μόριο	Συνήθης προέλευση
A. Κυτταροκίνες	
1. TNF-α	Μονοκύτταρα/μακροφάγα, Th1 λεμφοκύτταρα, B λεμφοκύτταρα και πολλά άλλα.
2. TNF-β	Th1 και B λεμφοκύτταρα και σε μικρές ποσότητες μονοπύρηνια φαγοκύτταρα
3. IL-1β	Μονοκύτταρα/μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά κύτταρα
4. IL-2	T λεμφοκύτταρα (Th0, Th1) και σε μικρότερο βαθμό άλλα λεμφοκύτταρα
5. IL-4	Τα λεμφοκύτταρα (Th2) και σε μικρότερο βαθμό άλλα λεμφοκύτταρα καθώς επίσης μονοκύτταρα/μακροφάγα και ουδετερόφιλα
6. IL-5	Th2 λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ηωσινόφιλα
7. IL-6	Μεγάλη ποικιλία κυττάρων με προεξάρχοντα τα μονοκύτταρα/μακροφάγα
8. IL-8	Μονοκύτταρα/μακροφάγα και σε μικρότερο βαθμό T λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, ηπατοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα
9. IL-10	T (Th0, Th1 και Th2) και B λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, κύτταρα Kupffer
10. IL-12	Μονοκύτταρα/μακροφάγα, NK κύτταρα (φυσικοί φονείς), B λεμφοκύτταρα, κύτταρα Langerhans
11. IL-17	Th17 λεμφοκύτταρα
12. IL-22	Th17 λεμφοκύτταρα αλλά και άλλες κατηγορίες λεμφοκυττάρων όπως NK κύτταρα.
13. IFN-γ	Τα λεμφοκύτταρα και αρκετές άλλες κατηγορίες κυττάρων
B. Προσκολλητικά μόρια	
1. E-selectin	Ενδοθηλιακά κύτταρα
2. P-selectin	Ενδοθηλιακά κύτταρα κατόπιν ενεργοποίησης, αιμοπετάλια (προαποθηκευμένα στα κοκκία Weibel-Palade)
3. ICAM-1	Ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα

Συνοπτικά, οι στόχοι της παρούσας Διδακτορικής διατριβής είναι οι εξής:

- Συσχέτιση των διαφόρων επιπλοκών με πιθανούς παράγοντες κινδύνου πρόκλησης αυτών
- Αξιολόγηση της δυνατότητας χρήσης συνήθων εργαστηριακών παραμέτρων ως δείκτες έγκαιρης διάγνωσης της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας
- Μελέτη των μεταβολών στον χρόνο, των επιπέδων των διαφόρων κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων

- Σύγκριση της πορείας που τα επίπεδα αυτών των μορίων ακολουθούν, μεταξύ ασθενών που παρουσίασαν και αυτών που δεν παρουσίασαν μετά από ERCP παγκρεατίτιδα
- Εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά το ρόλο που οι υπό μελέτη κυτταροκίνες και προσκολλητικά μόρια διαδραματίζουν, στα πρώτα στάδια της οξείας μετά από ERCP παγκρεατίτιδας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Υλικά και Μέθοδοι έρευνας

5.1 Καταγραφή επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, τεχνικών λεπτομερειών της επέμβασης και διαγνώσεων. Συσχέτισή τους με την εμφάνιση επιπλοκών.

5.1.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης ήταν όλες οι διενεργηθείσες στο ΠΓΝΙ ERCP στο διάστημα 11/2003 έως και 03/2007. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η άρνηση συγκατάθεσης, ηλικία μικρότερη των 18 ετών, οξεία παγκρεατίτιδα, γνωστή αλλεργία στο σκιαγραφικό, σημαντικές διαταραχές πήκτικότητας (INR > 1,5), καθώς και αποτυχία προσέγγισης του φύματος λόγω εγγύς στένωσης ή μετεγχειρητικής μεταβολής της φυσιολογικής ανατομίας της περιοχής. Οι ERCP πραγματοποιήθηκαν με τα συνήθη επεμβατικά ενδοσκοπία πλαγίας οράσεως, από ενδοσκόπους με σημαντική εμπειρία στην τεχνική.

Οι ασθενείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο την προηγούμενη μέρα, αν δεν ήταν ήδη νοσηλευόμενοι. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν στο νοσοκομείο για τουλάχιστον για 24 ώρες μετά την επέμβαση. Σε κάθε ασθενή έγιναν 3 αιμοληψίες στα πλαίσια του πρωτοκόλλου. Η πρώτη πραγματοποιούνταν πριν την επέμβαση, η δεύτερη 6 ώρες μετά το τέλος αυτής και η τρίτη 24 ώρες μετά την ERCP. Σε κάθε αιμοληψία λαμβάνονταν δείγματα για τη μέτρηση συνήθων παραμέτρων και συγκεκριμένα των AST, ALT, ALP, γGT (μόνο προ της επέμβασης), DBIL, TBIL και AMS, ενώ γινόταν και λήψη επιπλέον δείγματος σε φιαλίδιο χωρίς αντιπηκτικό (Wasserman) το οποίο φυγοκεντρούταν για 10 λεπτά στις 3.000 στροφές/λεπτό και στη συνέχεια ο ορός αποθηκεύονταν σε βαθιά κατάψυξη (-60°) μέχρι την ανάλυση των δειγμάτων.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε προοπτικά και αφορούσε τις εξής παραμέτρους: 1) ηλικία, 2) φύλο, 3) ένδειξη ERCP, 4) αναλυτική καταγραφή των φαρμάκων που οι ασθενείς λάμβαναν σε συνεχή βάση, τον τελευταίο μήνα πριν την ERCP, 5) χορήγηση αντιβιοτικών πριν την επέμβαση, 6) χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (XMBH) πριν την επέμβαση, 7) παρουσία εκκολπώματος παρά το φύμα του Vater, 8) παρουσία προηγηθείσας σφιγκτηροτομής, 9) δυσχέρεια καθετηριασμού (> 10 προσπάθειες), 10) χρήση οδηγού σύρματος για την επίτευξη

καθετηριασμού (guide-wire assisted cannulation), 11) χρήση needle-knife για τη σφιγκτηροτομή 12) εμφάνιση κάποιου βαθμού αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της ERCP, 13) πραγματοποίηση χολαγγειογραφίας, 14) πραγματοποίηση παγκρεατογραφίας (ηθελημένα ή αθέλητα), 15) αριθμός εισόδων του οδηγού σύρματος εντός του παγκρεατικού πόρου, 16) πραγματοποίηση σφιγκτηροτομής (συνοδός καταγραφή αν επρόκειτο για επέκταση προηγηθείσας σφιγκτηροτομής), 17) χρήση αεροθαλάμου (balloon) για τον καθαρισμό του χοληδόχου πόρου, 18) πραγματοποίηση λιθοτριψίας, 19) αφαίρεση λίθων από το χοληδόχο πόρο, 20) λήψη δείγματος για κυτταρολογική εξέταση με τη χρήση ψήκτρας (brush cytology), αιμορραγία κατά τη διάρκεια της επέμβασης, 21) τοποθέτηση ενδοπρόθεσης χοληφόρων.

Ειδικότερα σε σχέση με την καταγραφή των φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς τον τελευταίο μήνα προ της ERCP, πρέπει να αναφερθεί ότι ήταν αναλυτική και έγινε προοπτικά. Τα σκευάσματα αυτά στη συνέχεια ταξινομήθηκαν με βάση την κατηγοριοποίηση κατά Badalov et al.¹⁶⁵, όταν αυτή δημοσιεύτηκε, κάτι που συνέβη μετά την ολοκλήρωση της συλλογή των δεδομένων. Αυτό έγινε διότι κρίθηκε ότι με τον τρόπο αυτό ήταν δυνατή μια πιο αξιόπιστη και βασισμένη σε τεκμήρια συσχέτιση των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών με την πιθανότητα πρόκλησης παγκρεατικής βλάβης. Ειδικότερα ως πλέον ισχυρή θεωρήθηκε η συσχέτιση για τα φάρμακα που ανήκουν στις κατηγορίες I και II και για το λόγο αυτό στις αναλύσεις μόνο η έκθεση σε φάρμακα αυτών των κατηγοριών χρησιμοποιήθηκε ως παράμετρος.

Οι ενδείξεις της ERCP ταξινομήθηκαν στις εξής κατηγορίες: 1) κολικός χοληφόρων, 2) χολαγγειίτιδα, 3) αποφρακτικός ίκτερος, 4) χοληδοχολιθίαση, 5) παρελθούσα, λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα, 6) χωροκατακτητική εξεργασία φύματος/χοληφόρων, 7) χωροκατακτητική εξεργασία παγκρέατος, 8) προληπτική σφιγκτηροτομή προ χολοκυστεκτομής, 9) υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, 10) διατάσεις χοληφόρων χωρίς σαφή αιτιολογία.

Οι διαγνώσεις/εκβάσεις της ERCP ταξινομήθηκαν ως εξής: 1) νεόπλασμα παγκρέατος, 2) λιθίαση-μικρολιθίαση χοληδόχου πόρου, 3) νεόπλασμα χοληφόρων, 4) νεόπλασμα φύματος, 5) χρόνια παγκρεατίτιδα, 6) φλεγμονή στο φύμα του Vater, 7) μη ειδική στένωση χοληφόρων, 8) μη διαγνωστική ERCP, 9) φυσιολογικά ευρήματα, 10) σκληρυντική χολαγγειίτιδα, 11) πίεση εκ των έξω, 12) μη ειδική διάταση

χοληφόρων, 13) δισχιδές πάγκρεας, 14) χοληδοχοκήλη, 15) χολοπεπτικό συρίγγιο και, τέλος, 16) αποτυχία σκιαγράφησης του χοληδόχου πόρου. Επίσης, αξιολογήθηκε σε κάθε περίπτωση, κατά πόσο ο συνδυασμός των προ της ERCP κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, με τα ευρήματα της ίδιας της ERCP θα τεκμηρίωναν μια πιθανή διάγνωση δυσλειτουργίας του σφιγκτήρα του Oddi (SOD). Σε καμία περίπτωση δε διενεργήθηκε μανομετρία του σφιγκτήρα και επομένως η διάγνωση SOD μπορούσε να χαρακτηριστεί ως πιθανή, βασισμένη στα κριτήρια του Milwaukee²²⁸⁻²³⁰.

Η ταξινόμηση των επιπλοκών (παγκρεατίτιδα, αιμορραγία, χολαγγειίτιδα και διάτρηση) έγινε βάσει των διεθνώς αποδεκτών κριτηρίων⁹⁴, με τη χρήση των συνήθων κλινικοεργαστηριακών και απεικονιστικών μεθόδων.

Η καταγραφή των στοιχείων αυτών έγινε προοπτικά σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων.

5.1.2 Στατιστική επεξεργασία

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με στόχο την παρουσίαση των τιμών συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές και της διάμεσης τιμής με το αντίστοιχο διατεταρτημοριακό εύρος (interquartile range-IQR) για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι τιμές αυτές (συχνότητες ή διάμεσες) αναλύθηκαν περαιτέρω σε σχέση με την ύπαρξη διαφορών ως προς αυτές, μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα μετά από την ERCP ή όχι. Αντίστοιχη διαδικασία σχεδιάστηκε και για τις υπόλοιπες επιπλοκές εφ' όσον ο αριθμός των αντίστοιχων περιστατικών επέτρεπε κάτι τέτοιο. Οι συγκρίσεις αυτές έγιναν σε 2 στάδια. Σε πρώτη φάση έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση με την εφαρμογή του Fisher exact test για τις κατηγορικές μεταβλητές και του Mann-Whitney U-test για τις συνεχείς. Όλες οι μεταβλητές που παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα στη μονοπαραγοντική ανάλυση, με $p < 0,1$, αναλύθηκαν περαιτέρω με την εισαγωγή τους σε μια ανάδρομη κατά βήματα πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης (backwards stepwise multivariable regression analysis). Στη συνέχεια, για κάθε μεταβλητή υπολογίστηκε ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio-OR) με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval-CI) και δίπλευρη (two-sided) p τιμή. Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που προέκυψε, διερευνήθηκε επίσης αν υπήρχαν

ονομαστικά σημαντικοί όροι αλληλεπίδρασης μεταξύ των μεταβλητών. Επίσης εξετάστηκε ο συντελεστής προσδιορισμού (coefficient of determination- R^2) της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης, δηλαδή το ποσοστό της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής (risk variability) που εξηγείται από τους παράγοντες κινδύνου που εντοπίστηκαν. Επιπρόσθετα, έγινε βαθμονόμηση του πολυπαραγοντικού μοντέλου με τη χρήση του Hosmer-Lemeshow test. Πέραν της απλής πολυπαραγοντικής ανάλυσης, έγινε και ανάλυση διασταυρούμενης επικύρωσης (cross validation analysis) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο bootstrapping. Στα πλαίσια περαιτέρω ελέγχου της σημασίας των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την πολυπαραγοντική ανάλυση, έγινε χρήση 2 επιπλέον δεικτών: της Ολοκληρωμένης Βελτίωσης Διάκρισης (Integrated Discrimination Improvement -IDI) και του Δείκτη Καθαρής Αναταξινόμησης (Net Reclassification Index (NRI)).

Συγκρίσεις των τιμών αμυλάσης, AST, ALT, ALP, TBIL, DBIL και γGT στις διάφορες χρονικές στιγμές (η γGT μόνο προ της ERCP), μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν ή όχι παγκρεατίτιδα, πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney για ανεξάρτητους πληθυσμούς και εφαρμόστηκε διόρθωση κατά Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

Η χρησιμότητα εργαστηριακών δεικτών ως προς την έγκαιρη διάγνωση (6 ώρες μετά την επέμβαση) της παγκρεατίτιδας μελετήθηκαν με τη χρήση καμπύλης ROC και του υπολογισμού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC), καθώς και των από την καμπύλη εκπορευόμενων βέλτιστων τιμών κατωφλίου για μεγιστοποίηση της ευαισθησίας και ειδικότητας της δοκιμασίας. Στην καμπύλη ROC, στον άξονα y απεικονίζεται η ευαισθησία, ενώ στον άξονα x απεικονίζεται η τιμή του 1-ειδικότητα. Η καμπύλη ορίζεται από τα σημεία που αντιστοιχούν στις τιμές ευαισθησίας και (1-ειδικότητας) ως προς τη διάγνωση της παγκρεατίτιδας, για κάθε τιμή εργαστηριακού δείκτη (π.χ. αμυλάσης).

Οι αναλύσεις περιγραφικής στατιστικής και τα μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα έγιναν χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα στατιστικής SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), ενώ όλες οι άλλες έγιναν με τη χρήση του προγράμματος STATA 10.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

5.2 Μελέτη των διακυμάνσεων των επιπέδων ορού κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων στη μετά από ERCP παγκρεατίτιδα και διερεύνηση τυχόν κλινικών εφαρμογών

5.2.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο

Όλοι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ERCP κατά το προαναφερθέν χρονικό διάστημα βρίσκονταν ήδη στο νοσοκομείο ή εισέρχονταν σε αυτό την προηγούμενη της επέμβασης. Σε όλους τους ασθενείς γινόταν αιμοληψία πριν την ERCP, καθώς και 6 και 24 ώρες μετά. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ταυτόχρονα με τη λήψη των συνήθων δειγμάτων γινόταν και λήψη επιπλέον δείγματος εντός ενός φιαλιδίου Wasserman το οποίο φυγοκεντρούταν αμέσως μετά. Ο ορός που συλλέγονταν φυλάσσονταν σε βαθειά κατάψυξη μέχρι την ανάλυσή του.

Δεδομένου ότι από οικονομοτεχνικής πλευράς η ανάλυση των δειγμάτων όλων των ασθενών ήταν αδύνατη, επελέγη η λύση της ανάλυσης των δειγμάτων των ασθενών που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα μετά από την ERCP και η επιλογή για κάθε έναν από αυτούς ενός ασθενούς με ανεπίπλεκτη πορεία μετά την ERCP, ως μάρτυρα. Η επιλογή του κάθε μάρτυρα έγινε μετά τη συλλογή όλων δειγμάτων, με τη χρήση ειδικού αλγορίθμου ώστε να ταιριάζει με τον αντίστοιχο ασθενή σε ότι αφορά το φύλο, την ηλικία (+/- 3 έτη) και την ημερομηνία διενέργειας της ERCP (+/- 3 μήνες). Σκοπός ήταν οι δύο πληθυσμοί να είναι συγκρίσιμοι ως προς το φύλο και την ηλικία, προκειμένου να εξισορροπηθούν τυχόν διαφορές στα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων στα δύο φύλα, καθώς και τυχόν διακυμάνσεις τους με την ηλικία. Η επιλογή του κριτηρίου της ημερομηνίας διενέργειας ERCP αποσκοπούσε στο να εξισορροπηθούν τυχόν μεταβολές στα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων με την πάροδο του χρόνου που τα δείγματα βρισκόταν αποθηκευμένα στην κατάψυξη. Αναλυτικά ο αλγόριθμος επιλογής μαρτύρων είχε ως εξής: Όλοι οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν παγκρεατίτιδα μετά την ERCP καταγράφηκαν σε μια λίστα, ακολουθώντας αυστηρά χρονολογική σειρά. Το ίδιο ακριβώς έγινε και για τους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, δημιουργώντας έτσι 2 λίστες, μια «ασθενών» (ασθενών που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα) και μια «μαρτύρων» (ασθενών που δεν παρουσίασαν παγκρεατίτιδα). Για κάθε ασθενή έγινε επιλογή του αντίστοιχου μάρτυρα ξεκινώντας από την αρχή της αντίστοιχης λίστας και κατεβαίνοντας προς τη βάση της ελέγχοντας κάθε δεύτερο άτομο για το αν πληρούσε τα κριτήρια φύλου, ηλικίας και χρόνου διενέργειας της

ERCP. Όταν βρισκόταν ένας μάρτυρας που πληρούσε τα κριτήρια, αφαιρούταν από τη λίστα και η διαδικασία ξεκινούσε από την αρχή για να βρεθεί ο μάρτυρας που αντιστοιχούσε στον επόμενο ασθενή της λίστας των ασθενών με παγκρεατίτιδα. Η διαδικασία αυτή ακολουθήθηκε για όλους τους ασθενείς με παγκρεατίτιδα ώστε στο τέλος για τον κάθε ένα τους να υπάρχει και ο αντίστοιχος μάρτυρας. Σε περίπτωση που με την ανωτέρω μεθοδολογία δεν ήταν εφικτή η ανεύρεση μάρτυρα που να πληροί τα κριτήρια, για το συγκεκριμένο και μόνο ασθενή γινόταν χρήση πιο ελαστικών κριτηρίων (ηλικία +/- 10 έτη και ημερομηνία ERCP +/- 1 έτος). Το φύλο ασθενούς και μάρτυρα σε κάθε περίπτωση έπρεπε να είναι το ίδιο. Όλα τα δείγματα που ελήφθησαν πριν την ERCP, 6 ώρες και 24 ώρες μετά, τόσο από ασθενείς που εκδήλωσαν παγκρεατίτιδα όσο και από τους αντίστοιχους μάρτυρες, αποψύχθηκαν και τα επίπεδα των sP-selectin, sE-Selectin, sICAM-1, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- α , TNF- β , IL-17A και IL-22 μετρήθηκαν με τη χρήση των παρακάτω πειραματικών μεθόδων. Τα δείγματα των ασθενών με παγκρεατίτιδα αναλύθηκαν στα ίδια κάθε φορά πειράματα με τα δείγματα των αντίστοιχων μαρτύρων, προκειμένου να περιοριστεί κατά το δυνατό η επίδραση της μεταξύ των πειραμάτων μεταβλητότητας των πειραματικών μεθόδων (inter-assay variation).

5.2.2 Πειραματικές μέθοδοι

5.2.2.1 ELISA

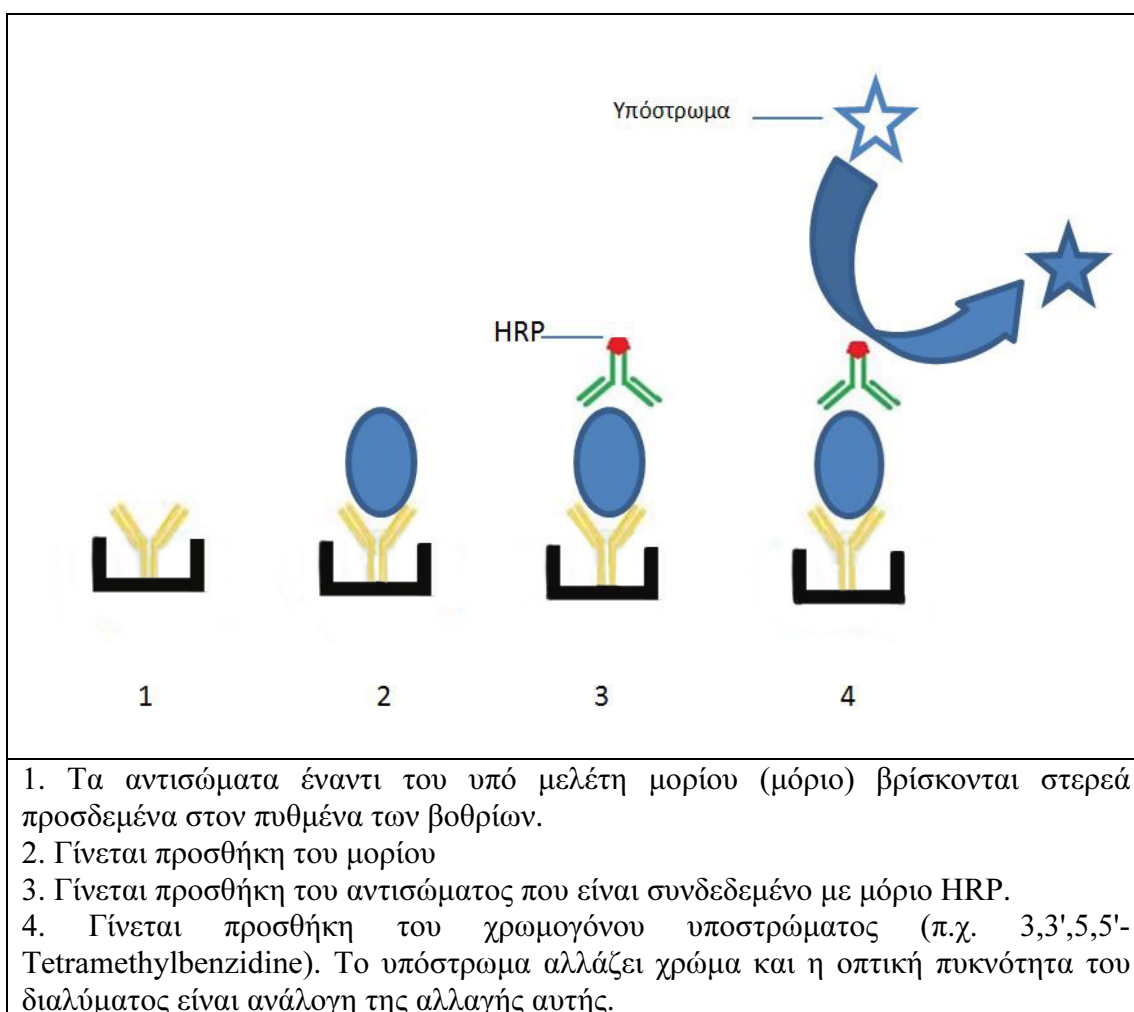
Τα προσκολλητικά μόρια που αναλύθηκαν είναι η sP-selectin, sE-Selectin και sICAM-1. Η ανάλυση έγινε με τη μέθοδο ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Η αρχή λειτουργίας της συγκεκριμένης μεθόδου περιγράφεται στο σχήμα 1. Αναλυτικότερα, η μέθοδος βασίζεται στη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι επιτόπων της υπό μελέτη πρωτεΐνης (πχ sICAM-1). Η πλάκα (plate) ELISA χωρίζεται σε 96 βοθρία (wells) στον πυθμένα των οποίων βρίσκεται στερεά προσροφημένο ένα αντίσωμα ειδικό για το υπό μελέτη μόριο. Σε ορισμένα από τα βοθρία γίνεται προσθήκη γνωστών συγκεντρώσεων του υπό μελέτη μορίου σε διαδοχικές αραιώσεις. Στα υπόλοιπα τοποθετούνται δείγματα ασθενών. Επίσης σε ορισμένες περιπτώσεις παρέχεται και ένα δείγμα ελέγχου (control) το οποίο έχει γνωστή συγκέντρωση και χρησιμοποιείται προκειμένου να διαπιστωθεί η ποιότητα της μέτρησης. Πρέπει

δηλαδή η μετρούμενη συγκέντρωση του δείγματος αυτού να μην απέχει σημαντικά από την πραγματική γιατί σε διαφορετική περίπτωση η αξιοπιστία του πειράματος τίθεται υπό αμφισβήτηση. Για λόγους βελτίωσης της ακρίβειας, κάθε δείγμα ασθενούς τοποθετείται κατ' ελάχιστο σε δύο βοηθία, αν και αυτό δεν είναι προαπαιτούμενο. Στα πειράματα που περιγράφονται εδώ, όλα τα δείγματα ασθενών μελετήθηκαν εις διπλούν (κάθε δείγμα τοποθετήθηκε σε δύο βοηθία). Μετά την προσθήκη των δειγμάτων, τα υπό μελέτη μόρια δεσμεύονται από τα αντισώματα στον πυθμένα των βοηθίων. Στη συνέχεια γίνεται προσθήκη διαλύματος άλλου αντισώματος το οποίο δεσμεύει το υπό μελέτη μόριο σε άλλο επίπεδο από τα προηγούμενα. Τα δεύτερα αυτά αντισώματα έχουν προσδεμένο στο μόριό τους ένα μόριο υπεροξειδάσης χρένου (horseradish peroxidase-HRP). Το μόριο αυτό έχει την ιδιότητα να καταλύει τη μετατροπή χρωμογόνων υποστρωμάτων όπως το 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine σε έγχρωμα προϊόντα. Η αλλαγή του χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του ενζύμου HRP και επομένως ανάλογη της συγκέντρωσης του μορίου υπό μελέτη το οποίο είναι «αγκυροβολημένο» στον πυθμένα του βοηθίου μέσω του ειδικού αντισώματος και έχει προσδεμένο πάνω του το σημασμένο με HRP έτερο ειδικό αντίσωμα. Η αντίδραση αλλαγής χρώματος του υποστρώματος σταματά μετά από την πάροδο συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος με την προσθήκη οξέος. Μεταξύ όλων αυτών των βημάτων (προσθήκη δείγματος, προσθήκη αντισώματος με HRP και προσθήκη ενζυμικού χρωμογενικού υποστρώματος) μεσολαβούν διαδοχικές πλύσεις των βοηθίων με ειδικά απορρυπαντικά προκειμένου να απομακρυνθούν τυχόν ξένα μόρια και περίσσεια αντισωμάτων δεσμευμένων με HRP τα οποία δε βρίσκουν μόρια του υπό μελέτη μορίου για να προσδεθούν.

Όταν ολοκληρωθούν όλα τα ανωτέρω βήματα, ακολουθεί η μέτρηση της οπτικής πυκνότητας του περιεχομένου κάθε βοηθίου, σε ειδική συσκευή (φωτόμετρο). Η μέτρηση αυτή γίνεται με τη χρήση φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος (π.χ. 450nm) και ακολουθεί διόρθωση για τυχόν οπτικές ατέλειες της πλάκας με μέτρηση σε άλλο μήκος κύματος (π.χ. στα 620nm). Η οπτική πυκνότητα του περιεχομένου κάθε βοηθίου είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του υπό μελέτη μορίου όπως αναλύθηκε προηγουμένως. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τις οπτικές πυκνότητες των βοηθίων που περιέχουν γνωστές συγκεντρώσεις του υπό μελέτη μορίου, δημιουργείται μια πρότυπη καμπύλη οριζόμενη από τα σημεία τομής των γνωστών συγκεντρώσεων με τις αντίστοιχες οπτικές πυκνότητες. Η πρότυπη αυτή

καμπύλη στη συνέχεια χρησιμοποιείται για την εύρεση της συγκέντρωσης του υπό μελέτη μορίου σε κάθε βοθρίο. Αυτό επιτυγχάνεται ως εξής: αρχικά γίνεται αντιστοίχιση της οπτικής πυκνότητας κάθε μέτρησης με το αντίστοιχο σημείο της πρότυπης καμπύλης. Στη συνέχεια, από το σημείο αυτό της καμπύλης φέρεται κάθετος στον άξονα των συγκεντρώσεων για να βρεθεί η άγνωστη συγκέντρωση του υπό μελέτη μορίου σε κάθε βοθρίο. Σε κάθε πλάκα/πείραμα ELISA δημιουργείται ξεχωριστή πρότυπη καμπύλη. Στην παρούσα σειρά πειραμάτων, κάθε δείγμα ασθενούς μελετήθηκε τουλάχιστον σε 2 βοθρία και το ίδιο ισχύει και για τα δείγματα γνωστής συγκέντρωσης (standards) αλλά και το δείγμα ελέγχου (control), προκειμένου να βελτιωθεί η αξιοπιστία της μέτρησης. Ως τελικό αποτέλεσμα θεωρήθηκε ο μέσος όρος των ανωτέρω μετρήσεων.

Εικόνα 5.1 Απλοποιημένη παρουσίαση των σταδίων της μεθόδου ELISA



Η ανάλυση των sP-selectin, sE-Selectin και sICAM-1 έγινε με τη χρήση έτοιμων συλλογών αντιδραστηρίων (kit) που κυκλοφορούν στο εμπόριο (R&D Systems[®], Minneapolis, USA). Συγκεκριμένα, το kit της sE-selectin κυκλοφορεί με την επωνυμία ParameterTM, έχει ελάχιστο όριο ανίχνευσης της sE-selectin λιγότερο από 0,1 ng/mL και παρουσιάζει συντελεστή μεταβλητότητας στο ίδιο πείραμα (intra-assay coefficient of variation) μεταξύ 4,7 και 5%, ενώ μεταξύ διαφορετικών πειραμάτων (inter-assay coefficient of variation) μεταξύ 5,7 και 8.8%. Στην πρώτη περίπτωση η σύγκριση αφορά μετρήσεις του ίδιου, γνωστής συγκέντρωσης δείγματος σε πολλά βοθρία, ενώ στη δεύτερη αφορά μετρήσεις του ίδιου δείγματος σε διαφορετικά πειράματα. Σε ότι αφορά το kit της sP-selectin, το ελάχιστο όριο ανίχνευσης αναφέρεται ως μικρότερο του 0,5 ng/mL και ο αναφερόμενος συντελεστής μεταβλητότητας στο ίδιο πείραμα αναφέρεται ως 4,9-5,6%, ενώ μεταξύ πειραμάτων ως 7,9-9,9%. Αντίστοιχα, το ελάχιστο όριο ανίχνευσης του ICAM-1 αναφέρεται ως 0,35 ng/mL. Ο συντελεστής μεταβλητότητας στο ίδιο πείραμα αναφέρεται ως 3,3-4,8%, ενώ μεταξύ διαφορετικών πειραμάτων ως 6-10%.

Για κάθε προσκολλητικό μόριο πραγματοποιήθηκαν 5 πειράματα. Συνολικά 15 πλάκες ELISA χρησιμοποιήθηκαν σε αντίστοιχα πειράματα. Η μέτρηση της οπτικής πυκνότητας των δειγμάτων έγινε με τη χρήση του φωτόμετρου LP 400 (Dr Lange, Germany). Η εικόνα 5.2 παρουσιάζει μια τυπική σελίδα αποτελεσμάτων φωτομέτρησης, όπως αυτή εκτυπώθηκε από το φωτόμετρο.

Meas. Filt: 450 nm
 Refr. Filt: 620 nm

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	1.941	1.878	.414	.363	.574	.585	1.404	1.420	.454	.464	1.816	1.746	A
B	1.391	1.303	.487	.487	.570	.556	1.230	1.070	.481	.437	1.523	1.683	B
C	.720	.655	.798	.378	.591	.553	1.205	1.210	.471	.451	1.588	1.509	C
D	.352	.322	.494	1.567	1.119	1.012	.717	.795	2.597	2.330	1.632	1.768	D
E	.085	.086	.398	.375	.703	.678	.565	.577	2.148	1.860	1.877	1.873	E
F	.016	.013	.386	.346	.547	.532	.658	.604	2.345	2.182	1.929	1.930	F
G	.508	.464	.429	.494	.602	.579	.410	.375	.751	.623	.538	.524	G
H	.529	.462	.531	.410	.505	.466	.954	.978	.535	.541	.482	.477	H

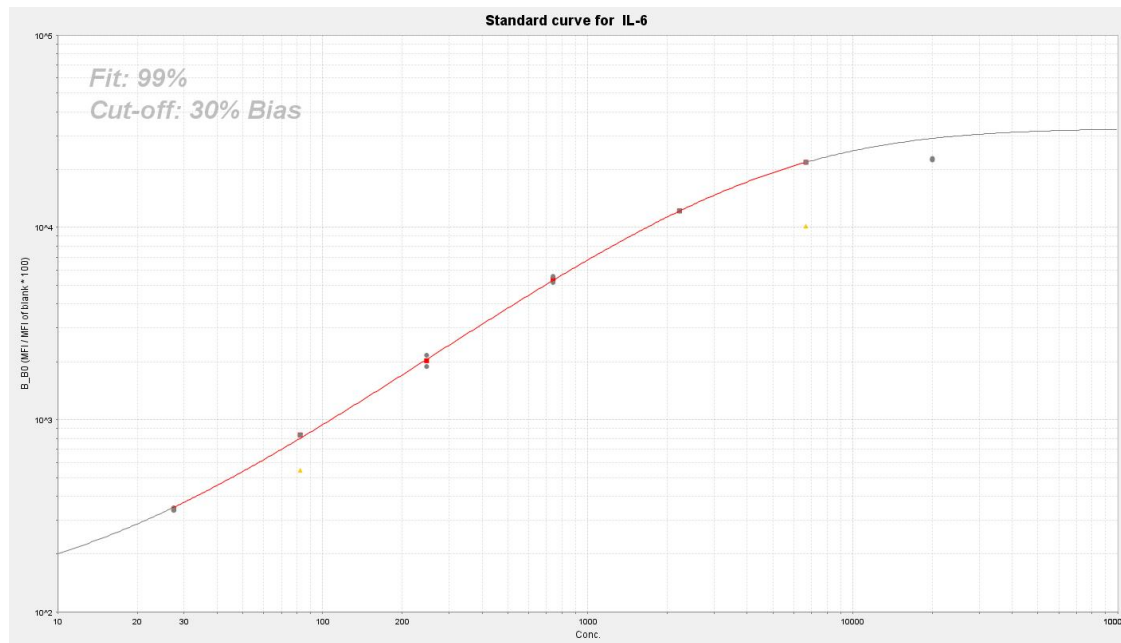
Εικόνα 5.2 Τυπική σελίδα αποτελεσμάτων φωτομέτρησης πλάκας ELISA

5.2.2.2 Κυτταρομετρία με τη χρήση μικροσφαιριδίων

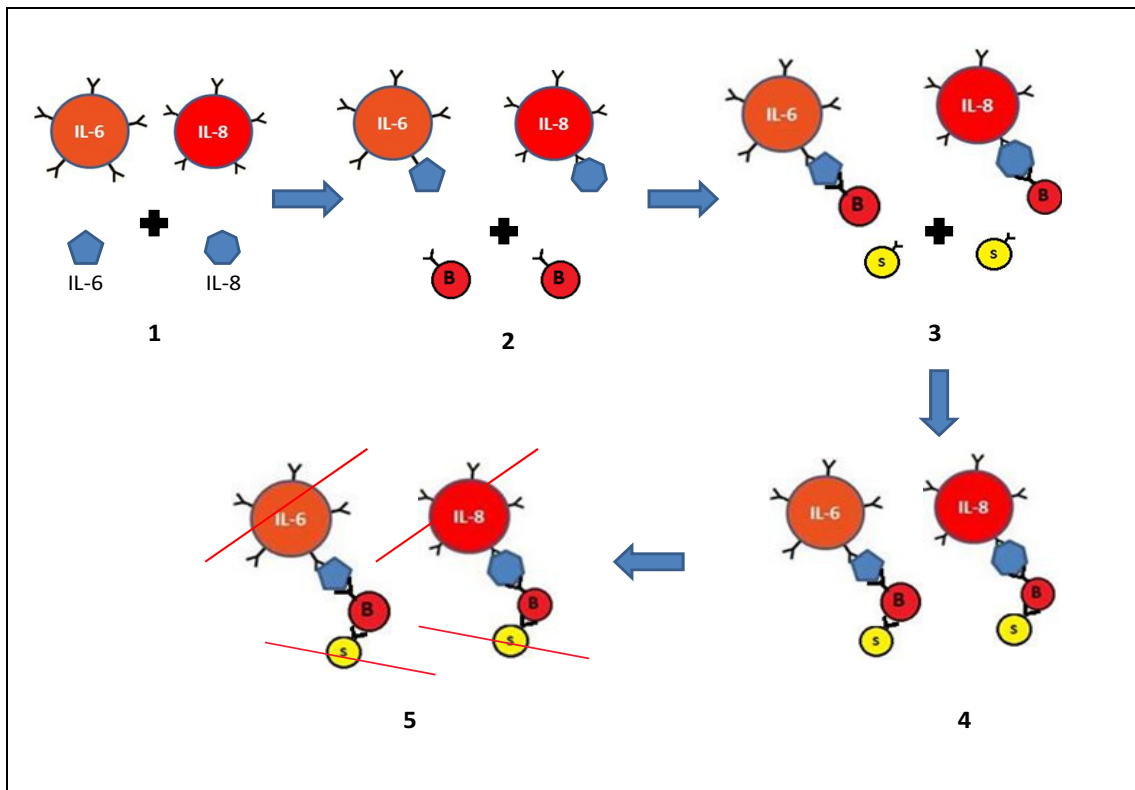
Τα μόρια που μελετήθηκαν ήταν τα εξής: IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- α και TNF- β με τη χρήση του kit FlowCytomix Multiplex και IL-17A και IL-22 με τη χρήση του kit FlowCytomix Simplex (eBioscience, San Diego, CA). Οι μετρήσεις έγιναν με τη χρήση κυτταρόμετρου BD FACSCalibur και λογισμικό Cell Quest (BD Biosciences, San Jose, CA) και η ανάλυση δεδομένων έγινε με λογισμικό FlowCytomix Pro 2.4 (eBioscience, San Diego, CA).

Αναλυτικότερα, η μέθοδος βασίζεται στη χρήση μικροσφαιριδίων (beads) από φθορίζον υλικό, στην επιφάνεια των οποίων βρίσκονται προσροφημένα αντισώματα ειδικά για κάθε υπό μελέτη μόριο. Τα μικροσφαιρίδια αυτά χωρίζονται σε 2 κατηγορίες μεγεθών (4 και 5 μ m), ενώ η κάθε κατηγορία χωρίζεται περαιτέρω σε υποκατηγορίες ανάλογα με την ένταση του φθορισμού που παράγουν, όταν

διεγερθούν από LASER (Argon ή He-Ne). Ο συνδυασμός διαφορετικών μεγεθών και εντάσεων φθορισμού καθιστά δυνατή το διαχωρισμό μέχρι και 20 ξεχωριστών μικροσφαιριδίων με τη χρήση κυτταρόμετρου ροής. Στην επιφάνεια κάθε τύπου σφαιριδίου βρίσκονται προσροφημένα αντισώματα έναντι συγκεκριμένου υπό μελέτη μορίου (αναλύτη). Κατά μία έννοια, τα μικροσφαιρίδια έχουν το ρόλο της στερεάς φάσης στην ELISA. Στην πρώτη φάση του πειράματος, τα υπό μελέτη δείγματα αλλά και δείγματα γνωστών συγκεντρώσεων και διαδοχικών αραιώσεων των διαφόρων αναλυτών που περιλαμβάνονται στο kit, προστίθενται στα βοθρία μια πλάκας αντίστοιχης με αυτή που χρησιμοποιείται στην ELISA και η οποία περιέχει 96 βοθρία. Σε κάθε βοθρίο προστίθεται το μείγμα των μικροσφαιριδίων. Με τον τρόπο αυτό κάθε αναλύτης συνδέεται με τα αντισώματα στην επιφάνεια της αντίστοιχης κατηγορίας μικροσφαιριδίου. Ακολουθεί προσθήκη αντισωμάτων συζευγμένων με βιοτίνη, ειδικών για κάθε αναλύτη. Το μείγμα επωάζεται και στη συνέχεια ακολουθεί πλύση με τη χρήση ειδικής συσκευής (vacuum filtration) και προσθήκη στρεπταβιδίνης-φυκοερυθρίνης (PE) που συνδέεται με τη βιοτίνη. Ο δεσμός στρεπταβιδίνης-βιοτίνης είναι ιδιαίτερα ισχυρός και έτσι η PE σταθεροποιείται στο όλο σύμπλοκο. Στη συνέχεια ακολουθεί επώαση και πλύση. Το περιεχόμενο του κάθε βοθρίου μεταφέρεται ξεχωριστά σε ειδικό φιαλίδιο για χρήση στο κυτταρόμετρο. Το κάθε μικροσφαιρίδιο όταν διεγερθεί από το LASER παρουσιάζει φθορισμό σε συγκεκριμένο μήκος κύματος (690nm), ενώ η PE όταν διεγερθεί παρουσιάζει φθορισμό στα 578nm. Χάρη στη διαφορά μεγέθους και έντασης φθορισμού που παρουσιάζει ο κάθε πληθυσμός μικροσφαιριδίων είναι δυνατό να γίνει ταυτοποίηση του τύπου του αναλύτη που είναι συνδεδεμένο πάνω τους και σε συνδυασμό με τη μέτρηση του φθορισμού της PE να επιτευχθεί η ταυτόχρονη μέτρηση της συγκέντρωσης όλων των αναλυτών σε κάθε δείγμα, με τη χρήση ειδικού λογισμικού. Αφού συλλεχθούν τα δεδομένα αυτά, γίνεται για κάθε αναλύτη κατασκευή μιας πρότυπης καμπύλης, βασισμένης στις μετρήσεις των βοθρίων που περιελάμβαναν τις γνωστές συγκεντρώσεις των αναλυτών. Στον άξονα των y απεικονίζεται η μέση ένταση φθορισμού (MFI), ένας δείκτης έντασης του φθορισμού της PE, και στον άξονα των x οι γνωστές συγκεντρώσεις του αναλύτη. Με βάση την πρότυπη καμπύλη και τις μετρήσεις MFI σε κάθε βοθρίο, γίνεται η εύρεση της άγνωστης συγκέντρωσης του κάθε αναλύτη. Παράδειγμα πρότυπης καμπύλης φαίνεται στην εικόνα 5.4, ενώ στην εικόνα 5.5 παρουσιάζονται συνοπτικά τα στάδια της μεθόδου.



Εικόνα 5.4 Πρότυπη καμπύλη IL-6



Αναλυτικά τα στάδια που περιγράφονται:

1. Προσθήκη στο υπό μελέτη δείγμα μικροσφαιριδίων με ειδικά για το κάθε υπό μελέτη μόριο (αναλύτης) αντισώματα προσροφημένα στην επιφάνειά τους.
2. Αφού γίνει η σύνδεση αναλύτη-μικροσφαιριδίου, προστίθενται αντισώματα ειδικά για τον κάθε αναλύτη, συζευγμένα με μόριο βιοτίνης (B).
3. Ακολουθεί η προσθήκη στρεπταβιδίνης-PE (S) η οποία συνδέεται με πολύ σταθερό δεσμό με τη βιοτίνη.
4. Δημιουργούνται σταθερά σύμπλοκα μικροσφαιριδίου-αναλύτη-βιοτίνης-στρεπταβιδίνης-φυκοερυθρίνης.
5. Εκμεταλλευόμενοι το γεγονός ότι το κάθε αναλύτης δεσμεύεται από διαφορετικό τύπο μικροσφαιριδίου, του οποίου οι ιδιότητες μεγέθους και εντάσεως φθορισμού όταν προσπέσει πάνω του ακτίνα LASER διαφέρουν από αυτές των υπολοίπων, επιτυγχάνουμε να ξεχωρίσουμε το είδος του αναλύτη που περνάει από το κυτταρόμετρο. Η ποσοτικοποίηση γίνεται εφικτή μέσω της μέτρησης του φθορισμού της PE όταν προσπέσει πάνω της ακτίνα LASER. Ο φθορισμός της PE έχει μήκος κύματος 578 nm, ενώ των μικροσφαιριδίων 690 nm. Έτσι γίνεται ξεχωριστά η αναγνώριση και η ποσοτικοποίηση του κάθε αναλύτη με τη χρήση του κατάλληλου λογισμικού.

Μεταξύ των σταδίων 2-3 και 3-4 γίνεται επώαση και πλύση όπως περιγράφεται προηγουμένως.

Εικόνα 5.5 Απλοποιημένη παρουσίαση των σταδίων της κυτταρομετρίας με τη χρήση μικροσφαιριδίων

5.2.3 Στατιστική επεξεργασία δεδομένων

Η παρουσίαση των δεδομένων έγινε με τη χρήση τιμών συχνοτήτων για τις κατηγορικές μεταβλητές και με τη χρήση διάμεσων τιμών και του εκάστοτε IQR για τις συνεχείς μεταβλητές. Για τις τιμές συγκεντρώσεων μορίων που ήταν μικρότερες από το κατώτερο όριο ανίχνευσης της εκάστοτε μεθόδου, επιλέχθηκε η λύση της χρήσης του μισού της τιμής του κατώτερου ορίου ανίχνευσης. Οι συχνότητες των κατηγορικών μεταβλητών συγκρίθηκαν με τη χρήση δοκιμασίας Fisher (Fisher exact test), ενώ οι διάμεσες τιμές των συνεχών μεταβλητών με Mann-Whitney U-test. Συγκρίσεις των τιμών των αναλυτών μεταξύ ασθενών με παγκρεατίτιδα και μαρτύρων σε κάθε χρονικό ορόσημο (0, 6 και 24 ώρες) έγιναν με τη χρήση της προσημικής βαθμιδωτής δοκιμασίας Wilcoxon για συσχετιζόμενα δείγματα (paired samples Wilcoxon signed rank test). Η ίδια δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση τιμών των αναλυτών μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων (σύγκριση 0-6, 0-24 και 6-24 ώρες) σε άτομα της ίδιας κατηγορίας (ασθενών ή μαρτύρων). Για συγκρίσεις και των 3 μετρήσεων σε κάθε κατηγορία ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Friedman (Friedman test). Σε όλες τις δοκιμασίες, τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως ονομαστικά στατιστικά σημαντική. Για την αποφυγή ψευδώς στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων λόγω πολλαπλών συγκρίσεων, έγινε διόρθωση κατά Bonferroni σε όλα τα αποτελέσματα, πολλαπλασιάζοντας την ονομαστική τιμή p με τον αριθμό των συγκρίσεων που διενεργήθηκαν σε κάθε περίπτωση, δηλαδή 16, όσες και οι συγκρίσεις που μελετήθηκαν. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του προγράμματος στατιστικής SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Αποτελέσματα

6.1 Χαρακτηριστικά ασθενών, ενδείξεις, διαγνώσεις και τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP

6.1.1 Χαρακτηριστικά ασθενών

Στο διάστημα 11/2003-03/2007 μελετήθηκαν συνολικά 318 ERCP. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 70 έτη (IQR 59-77). Τα δύο φύλα εκπροσωπήθηκαν ισότιμα στον πληθυσμό των ασθενών. Χρήση φαρμάκων που ανήκουν στις κατηγορίες I και II κατά Badalon et al.¹⁶⁵ έκαναν 53 ασθενείς, ενώ για 38 δεν κατέστη δυνατό να διευκρινιστεί πλήρως το είδος των φαρμάκων που λάμβαναν τον τελευταίο μήνα προ της ERCP και έτσι δεν περιελήφθησαν στην ανάλυση. Όσον αφορά στις ενδείξεις πραγματοποίησης της ERCP, ο αποφρακτικός ίκτερος μαζί με τον κολικό χοληφόρων αποτέλεσαν τις συχνότερες, με την κάθε μία τους να αντιστοιχεί στο 1/5 των περιστατικών. Λιγότερο συχνές ενδείξεις ήταν η προηγηθείσα χολολιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα και η προηγηθείσα χολαγγειίτιδα, με τις δυο τους μαζί να καλύπτουν περίπου το ¼ των περιστατικών. Πιο σπάνιες ενδείξεις ήταν τα νεοπλάσματα του παγκρέατος και τα χολαγγειοκαρκινώματα/νεοπλάσματα φύματος Vater, ενώ οι πλέον σπάνιες ενδείξεις (<5%) ήταν η μη ειδική διάταση των χοληφόρων, η υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα και η προφυλακτική σφιγκτηροτομή πριν από τη διενέργεια χολοκυστεκτομής. Αναλυτικά οι ενδείξεις διενέργειας ERCP παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.1.

Πίνακας 6.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και ενδείξεις πραγματοποίησης ERCP		
Ηλικία, διάμεση τιμή (IQR)	70 (59, 77)	
	N	%
Άρρεν φύλο	160	50,3
Λήψη φαρμάκων κατηγορίας I-II κατά Badalon ¹⁶⁵ τον τελευταίο μήνα προ της ERCP	53	16,7
Λήψη άλλων φαρμάκων τον τελευταίο μήνα προ της ERCP	159	56,8
Ένδειξη		
Αποφρακτικός ίκτερος	62	19,5
Κολικός Χοληφόρων	61	19,2
Προηγηθείσα λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα	44	13,8
Προηγηθείσα χολαγγειίτιδα	41	12,9
Χοληδοχολιθίαση	41	12,9
Νεόπλασμα παγκρέατος	21	6,6
Νεόπλασμα χοληφόρων/φύματος	19	6
Μη ειδική διατάση χοληφόρων	15	4,7
Υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα	9	2,8
Προφυλακτική σφιγκτηροτομή πριν από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή	5	1,6

6.1.2 Διαγνώσεις

Οι διαγνώσεις μετά την ERCP παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.2. Συχνότερη ήταν η λιθίαση/μικρολιθίαση χοληφόρων, που αφορούσε στο 1/3 των περιπτώσεων. Σχεδόν 1 στους 5 ασθενείς παρουσίασε φυσιολογικά ευρήματα, ενώ σε 1/7 δεν κατέστη δυνατή η σκιαγράφιση των χοληφόρων. Τα νεοπλάσματα χοληφόρων, παγκρέατος και φύματος αποτέλεσαν την τελική διάγνωση σε περίπου 1/5 των περιπτώσεων. Οι υπόλοιπες διαγνώσεις συνολικά αφορούσαν λιγότερο από το 15% των περιπτώσεων. Σχεδόν 1 στους 10 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν τελικά ως πάσχοντες από πιθανή δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi (SOD).

Πίνακας 6.2. Διαγνώσεις ERCP		
	N	%
Λιθίαση-Μικρολιθίαση χοληδόχου πόρου	108	34
Φυσιολογικά ευρήματα	60	18,9
Αποτυχία σκιαγράφησης χοληδόχου πόρου	45	14,2
Νεόπλασμα Χοληφόρων	41	12,9
Νεόπλασμα παγκρέατος	24	7,5
Μη ειδική στένωση χοληφόρων	10	3,1
Μη ειδική διάταση χοληφόρων	10	3,1
Νεόπλασμα φύματος	6	1,9
Μη διαγνωστική ERCP	4	1,3
Πίεση εκ των έξω	3	0,9
Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα	1	0,3
Χρόνια παγκρεατίτιδα	1	0,3
Φλεγμονή στο φύμα του Vater	1	0,3
Pancreas divisum	1	0,3
Χοληδοχολιθίαση	1	0,3
Χολοπεπτικό συρίγγιο	1	0,3
Σύνδρομο Mirizzi	1	0,3
Σύνολο	318	100
Πιθανή SOD	29	9,1

Οι ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα στην ERCP αποτέλεσαν το 18,9% των περιπτώσεων. Οι ενδείξεις πραγματοποίησης της ERCP στην ομάδα αυτή των ασθενών παρουσιάζεται στην πίνακα 6.3. Είναι εμφανές ότι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε ERCP λόγω κολικού χοληφόρων, παρελθούσας λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδας, χολαγγειίτιδας ή χοληδοχολιθίασης τεκμηριωμένης με κάποια ακτινολογική μέθοδο. Μόλις 5% ανήκε στην κατηγορία της προληπτικής σφιγκτηροτομής προ χολοκυστεκτομής, όπου η ύπαρξη φυσιολογικών ευρημάτων ήταν αναμενόμενη. Από τους ασθενείς αυτούς, λίγο λιγότεροι από τους μισούς κατηγοριοποιήθηκαν τελικά ως πάσχοντες από SOD.

Πίνακας 6.3 Ενδείξεις πραγματοποίησης ERCP σε ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα

	N	%
Κολικός χοληφόρων	27	45
Παρελθούσα, λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα	12	20
Χολαγγειίτιδα	6	10
Αποφρακτικός ίκτερος	3	5
Προληπτική σφιγκτηροτομή προ χολοκυστεκτομής	3	5
Υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα	3	5
Χοληδοχολιθίαση	2	3,3
Χωροκατακτητική εξεργασία παγκρέατος	2	3,3
Διατάσεις χοληφόρων χωρίς σαφή αιτιολογία	1	1,7
Χωροκατακτητική εξεργασία φύματος-Χοληφόρων	1	1,7
Σύνολο	60	100
Πιθανή SOD	27	45

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι από τους ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα, μόνο 6,8% και 31,7% είχε χολερυθρίνη και ALT άνω του φυσιολογικού αντίστοιχα.

6.1.3 Τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP

Τα τεχνικά χαρακτηριστικά των επεμβάσεων καθώς και τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση χαμηλού μοριακού βάρους Ηπαρίνης (XMBH) και αντιβιοτικών παραθέτονται στον Πίνακα 6.4. Καθετηριασμός του κοινού χοληδόχου πόρου επιτεύχθηκε σε 85,5%. Η πιθανότητα καθετηριασμού ήταν 82,8% στις περιπτώσεις με χολερυθρίνη <1,7mg/dl και 91,5% στους ασθενείς με υψηλότερη χολερυθρίνη. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (δοκιμασία χ^2 , $p=0,04$)

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών έλαβε αντιβιοτικά προ της ERCP, ενώ κάλυψη με XMBH χρειάστηκε το 40% περίπου. Εκκόλπωμα πέριξ του φύματος παρατηρήθηκε στο 1/10 των περιπτώσεων, αλλά μόνο στο 30,3% των περιπτώσεων αυτών ήταν δυσχερής ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου και μόλις σε 2 περιπτώσεις δε σκιαγραφήθηκε. Ο καθετηριασμός του φύματος ήταν δυσχερής σε λίγο λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις, όπου απαιτήθηκαν περισσότερες από 10 απόπειρες εισόδου στο φύμα. Στο 36,8% των περιπτώσεων αυτών δεν κατέστη τελικά δυνατός ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου. Στα 2/3 επί του συνόλου των

περιπτώσεων, ο καθετηριασμός του φύματος επιχειρήθηκε με τη βοήθεια οδηγού σύρματος και σε 100 περιπτώσεις το σύρμα εισήλθε εντός του παγκρεατικού πόρου. Σε $\frac{1}{4}$ επί του συνόλου, υπήρξαν επανειλημμένες εισοδοί (>1) του σύρματος εντός του παγκρεατικού πόρου (διάμεση τιμή, 3) με μέγιστο αριθμό τις 20. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις (2,2%) επιχειρήθηκε βελονοτομή και επετεύχθη καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου στο 71,4% αυτών. Συνολικά, κάποιου βαθμού αιμορραγία παρατηρήθηκε στο $\frac{1}{7}$ των ασθενών ($\frac{1}{5}$ των σφιγκτηροτομών) αλλά στη συντριπτική τους πλειοψηφία ήταν απλά τριχοειδική και δε χρειάστηκε παρέμβαση.

Χολαγγειογραφία διενεργήθηκε σε περίπου 85% των ασθενών ενώ στο $\frac{1}{3}$ υπήρξε σκιαγράφιση του παγκρεατικού πόρου (ηθελημένη ή αθέλητη). Σφιγκτηροτομή πραγματοποιήθηκε στα $\frac{2}{3}$ επί του συνόλου, ενώ σε $\frac{1}{8}$ των ασθενών προϋπήρχε. Από τις διάφορες μεθόδους εξαγωγής λίθων, η χρήση αεροθαλάμου ήταν με διαφορά η πλέον συνήθης και χρησιμοποιήθηκε συνολικά σε λίγο λιγότερους από τους μισούς ασθενείς. Πολύ σπάνια χρησιμοποιήθηκε καλάθι ή λιθοτρίπτης. Ένας ή περισσότεροι συμπαγείς λίθοι αφαιρέθηκαν στο $\frac{1}{5}$ των ασθενών. Σε 5 περιπτώσεις έγινε χρήση ψήκτρας για λήψη δείγματος κυτταρολογικής εξέτασης, ενώ ενδοπρόθεση χοληφόρων τοποθετήθηκε περίπου στο $\frac{1}{6}$ των ασθενών.

Πίνακας 6.4 Χορήγηση φαρμάκων και τεχνικές λεπτομέρειες περί την ERCP *

Χορήγηση αντιβιοτικών προ ERCP, n (%)	289	(93,8)
Χορήγηση ΧΜΒΗ, n (%)	95	(39,9)
Παρουσία εκκολπώματος παρά το φύμα, n (%)	37	(11,6)
Δυσχερής καθετηριασμός φύματος (>10 προσπάθειες), n (%)	114	(43,2)
Καθετηριασμός φύματος με τη χρήση οδηγού σύρματος (guide-wire assisted), n (%)	184	(65,7)
Αριθμός εισόδων οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο, διάμεση τιμή (IQR)**	3	(2-5)
Είσοδος οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο πάνω από μία φορά, n (%)	76	(26,1)
Πραγματοποίηση βελονοτομής (needle-knife) , n (%)	7	(2,2)
Χολαγγειογραφία, n (%)	272	(85,5)
Παγκρεατογραφία, n (%)	110	(34,6)
Σφιγκτηροτομή, n (%)	216	(67,9)
Προηγηθείσα σφιγκτηροτομή, n (%)	42	(13,2)
Εμφάνιση κάποιου βαθμού αιμορραγίας κατά την επέμβαση, n (%)	43	(13,9)
Χρήση αεροθαλάμου (balloon), n (%)	140	(44)
Χρήση ενδοσκοπικού καλαθιού (basket), n (%)	7	(2,2)
Χρήση μηχανικού λιθοτρίπτη, n (%)	6	(1,9)
Αφαίρεση λίθου, n (%)	68	(21,4)
Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) χοληφόρων, n (%)	55	(17,3)
Λήψη κυτταρολογικής με ψήκτρα, n (%)	5	(1,6)
Τοποθέτηση stent παγκρεατικού πόρου, n (%)	1	(0,3)
* Ποσοστά μετά την αφαίρεση των περιπτώσεων για τις οποίες δεν υπήρχε η αντίστοιχη πληροφορία		
**Επί των περιπτώσεων όπου υπήρξε είσοδος στον παγκρεατικό πόρο		

6.2. Επιπλοκές ERCP

Η ERCP επιπλέχθηκε από παγκρεατίτιδα σε 28 περιπτώσεις (8,8%). Στις 21 από αυτές (75%) ήταν ήπια σύμφωνα με τα κριτήρια ομοφωνίας⁹⁴, ενώ 4 περιπτώσεις ήταν μέτριας βαρύτητας (14,3%) και 3 ήταν σοβαρές (10,7%). Παρουσιάστηκαν επίσης 7 περιπτώσεις αιμορραγίας (2,2%) και 5 περιπτώσεις χολαγγειίτιδας (1,6%). Οι 2 από τις περιπτώσεις αιμορραγίας ήταν μέτριας βαρύτητας και απαίτησαν μετάγγιση χωρίς άλλα επακόλουθα, ενώ οι υπόλοιπες 5 ήταν ήπιας βαρύτητας και εκδηλώθηκαν ως μέλαινα ή καφεοειδής έμετος αλλά δεν απαιτήθηκε κάποια παρέμβαση. Όλες οι περιπτώσεις χολαγγειίτιδας ήταν ήπιας βαρύτητας. Όσον αφορά τους ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα, 7 (11,7%) παρουσίασαν παγκρεατίτιδα ενώ ένας (1,7%) παρουσίασε αιμορραγία και ένας χολαγγειίτιδα.

6.3. Συσχέτιση επιπλοκών ERCP με παράγοντες κινδύνου

6.3.1 Παγκρεατίτιδα

Στον πίνακα 6.5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης για τους διάφορους δυνητικούς παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν. Φαίνεται η επίπτωση της παγκρεατίτιδας σε ασθενείς όπου ήταν ή όχι παρούσα η εκάστοτε μεταβλητή, καθώς και η αντίστοιχη p τιμή της στατιστικής δοκιμασίας (Fisher exact test). Ειδικότερα για την ηλικία, επιλέχθηκε η παρουσίαση της σύγκρισης ως προς τη συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας, μεταξύ ασθενών που ήταν 70 ετών ή μεγαλύτεροι σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Τα 70 έτη ήταν η διάμεση τιμή της ηλικίας των ασθενών και για το λόγο αυτό επελέγη ως τιμή διχοτόμησης του πληθυσμού. Η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας και στις δύο ηλικιακές ομάδες ήταν ίδια. Πέραν τούτου και η απευθείας σύγκριση της κατανομής των ηλικιών μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα με τους υπόλοιπους, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Mann-Whitney, έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,80$). Επομένως η ηλικία δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παγκρεατίτιδας στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Συνολικά, όπως φαίνεται και στον πίνακα 16, οι περισσότερες μεταβλητές που μελετήθηκαν δε φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας, αφού τόσο όταν η παράμετρος ήταν παρούσα όσο και όταν ήταν απύσα, η επίπτωση της παγκρεατίτιδας δε διέφερε σημαντικά. Εξαιρέσεις αποτέλεσαν η λήψη φαρμάκων κατηγορίας Ia, Ib και II κατά

Badalon et al., η χοληδοχολιθίαση ως ένδειξη πραγματοποίησης της ERCP, η είσοδος του οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο περισσότερες από μία φορές και η αφαίρεση λίθων από τον χοληδόχο πόρο. Η επίδραση ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας ήταν διαφορετική σε κάθε περίπτωση. Η χοληδοχολιθίαση και η αφαίρεση λίθων φάνηκε να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο, ενώ η πολλαπλές είσοδοι οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο και η λήψη φαρμάκων κατηγορίας I και II κατά Badalon et al. φάνηκε να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές και η τιμή p σε όλες τις περιπτώσεις μικρότερη από 0,1 που είχε εξ' αρχής οριστεί ως τιμή κατωφλίου για την είσοδο των παραμέτρων αυτών στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Αντίθετα, άλλες παράμετροι όπως ο αποφρακτικός ίκτερος, ο κολικός χοληφόρων, η υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, η πιθανή SOD και η δυσχέρεια στον καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου, παρουσίασαν μια τάση (trend) θετικής συσχέτισης με τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική και σε κάθε περίπτωση η τιμή p ήταν >0,1.

Πίνακας 6.5 Μονοπαραγοντική ανάλυση παραγόντων κινδύνου ως προς την πρόκληση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP

Μεταβλητή	Επίπτωση παγκρεατίτιδας σε ασθενείς, n (%)		
	με τη μεταβλητή	χωρίς τη μεταβλητή	p τιμή
Άρρεν φύλο	14/160 (8,8)	14/158 (8,9)	1,0
Ηλικία >ή =70	14/147 (8,7)	14/143 (8,9)	1,0
Λήψη φαρμάκων κατηγορίας I-II κατά Badalon¹⁶⁵ τον τελευταίο μήνα προ της ERCP*	12/53 (22,6)	16/211 (7)	0,002
Ένδειξη ERCP			
Αποφρακτικός ίκτερος	8/62 (12,9)	20/256 (7,8)	0,21
Κολικός Χοληφόρων	8/61 (13,1)	20/257 (7,8)	0,20
Προηγηθείσα λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα	3/44 (6,8)	25/274 (9,1)	0,78
Προηγηθείσα χολαγγειίτιδα	2/41 (4,9)	26/277 (9,4)	0,55
Χοληδοχολιθίαση	0/41 (0)	28/277 (10,1)	0,034
Νεόπλασμα παγκρέατος	2/21 (9,5)	26/297 (8,8)	0,71
Νεόπλασμα χοληφόρων/φύματος	2/19 (10,5)	26/299 (8,7)	0,68
Μη ειδική διάταση χοληφόρων	1/15 (6,7)	27/303 (8,9)	1,0
Υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα	2/9 (22,2)	26/309 (8,4)	0,18
Προφυλακτική σφιγκτηροτομή πριν από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή	0/5 (0)	28/313 (8,9)	1,0

Πιθανή SOD	5/29 (17,2)	23/289 (8)	0,16
Χορήγηση αντιβιοτικών προ ERCP*	25/289 (8,7)	3/19 (15,8)	0,4
Χορήγηση XMBH*	10/95 (10,5)	13/143 (9,1)	0,82
Παρουσία εκκολπώματος παρά το φύμα	1/37 (2,7)	27/281 (9,6)	0,82
Δυσχερής καθετηριασμός φύματος (>10 προσπάθειες)*	14/114 (12,3)	12/150 (8)	0,3
Καθετηριασμός φύματος με τη χρήση οδηγού σύρματος (guide-wire assisted)*	19/184 (10,3)	7/96 (7,3)	0,52
Είσοδος οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο πάνω από μία φορά*	15/76 (19,7)	11/215 (5,1)	0,001
Πραγματοποίηση βελονοτομής (needle-knife)	0/7 (0)	28/311 (9)	1,0
Χολαγγειογραφία	22/270 (8,1)	6/48 (12,5)	0,4
Παγκρεατογραφία	12/110 (10,9)	16/208 (7,7)	0,4
Σφιγκτηροτομή	21/216 (9,7)	7/102 (6,9)	0,53
Προηγηθείσα σφιγκτηροτομή	1/42 (2,4)	27/276 (9,8)	0,15
Εμφάνιση κάποιου βαθμού αιμορραγίας κατά την επέμβαση	1/43 (2,3)	26/266 (9,8)	0,15
Χρήση αεροθαλάμου (balloon)	11/140 (7,9)	17/178 (9,6)	0,69
Χρήση ενδοσκοπικού καλαθιού (basket)	0/7 (0)	28/311 (9)	1,0
Χρήση μηχανικού λιθοτρίπτη	0/6 (0)	28/312 (9)	1,0
Αφαίρεση λίθου	1/68 (1,5)	27/250 (10,8)	0,014
Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) χοληφόρων	5/55 (9,1)	23/263 (8,7)	1,0
Λήψη κυτταρολογικής με ψήκτρα	0/5 (0)	28/313 (8,9)	1,0
Τοποθέτηση stent παγκρεατικού πόρου	0/1 (0)	28/317 (8,8)	1,0
*Τα ποσοστά αναφέρονται επί του συνόλου των περιπτώσεων για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία			

Οι 4 μεταβλητές, που βρέθηκαν να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας στη μονοπαραγοντική ανάλυση εισήχθησαν στη συνέχεια σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάδρομης κατά βήματα παλινδρόμησης. Από τις 4 παραμέτρους ως στατιστικά σημαντικές διατηρήθηκαν στο μοντέλο οι 3, ενώ η χοληδοχολιθίαση ως ένδειξη πραγματοποίησης της ERCP απορρίφθηκε από το μοντέλο ως μη πληρούσα τις προϋποθέσεις διατήρησης σε αυτό ($p=0,13$). Στον πίνακα 6.6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, με τους αντίστοιχους για κάθε μεταβλητή λόγους πιθανοτήτων (Odds Ratios- OR) μαζί με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval-CI) και τη

δίπλευρη (two-sided) p τιμή. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται τόσο για το απλό πολυπαραγοντικό μοντέλο, όσο και για το μοντέλο που προέκυψε με την εφαρμογή μεθόδου Bootstrapping.

Πίνακας 6.6 Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας						
Μεταβλητή	Απλό πολυπαραγοντικό μοντέλο			Ανάλυση Bootstrapping		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Φάρμακα κατηγορίας I ή II	4,41	1,75-11,12	0,002	4,39	1,70-5,47	0,003
>1 είσοδοι του οδηγού σύρματος εντός του παγκρεατικού πόρου	5,04	2,06-12,29	<0,001	5,00	1,97-12,81	0,001
Εξαγωγή λίθων	0,12	0,02-0,96	0,046	0,12	0,05-0,32	<0,001

Ο συντελεστής Nagelkerke R^2 ήταν ίσος με 0,213, ενώ η δοκιμασία Hosmer-Lemeshow δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,85$), υποδηλώνοντας έτσι καλή προσαρμογή του μοντέλου.

Όπως φαίνεται, η λήψη φαρμάκων κατηγορίας I ή/και II τον μήνα προ της ERCP αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας πάνω από 4 φορές. Αντίστοιχα, η είσοδος του οδηγού σύρματος πάνω από μία φορά εντός του παγκρεατικού πόρου, αύξησε την πιθανότητα κατά 5 φορές. Αντίθετα, η εξαγωγή λίθου είχε προστατευτική επίδραση, μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας κατά περίπου 8 φορές.

Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η σημασία της λήψης των συγκεκριμένων φαρμάκων σε σχέση με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας, έγινε χρήση 2 επιπλέον δεικτών: της Ολοκληρωμένης Βελτίωσης Διάκρισης (Integrated Discrimination Improvement -IDI) και του Δείκτη Καθαρής Αναταξινόμησης (Net Reclassification Index (NRI)²³¹. Στην περίπτωση της IDI ελέγχεται η βελτίωση της ικανότητας διάκρισης όσον αφορά στην έκβαση (εμφάνιση ή όχι παγκρεατίτιδας) που παρέχει το παρόν πολυπαραγοντικό μοντέλο το οποίο περιλαμβάνει την μεταβλητή «φάρμακα κατηγορίας I-II κατά Badalov et al.» σε σχέση με ένα άλλο, υποθετικό μοντέλο, που περιλαμβάνει μόνο τις άλλες 2 μεταβλητές. Η βελτίωση της διακριτικής ικανότητας υπολογίζεται με τη σύγκριση των αντίστοιχων επιφανειών κάτω από τις

καμπύλες ROC (AUC) των δύο μοντέλων. Αντίστοιχα, ο δείκτης NRI εκτιμά το κατά πόσο η προσθήκη της μεταβλητής «φάρμακα κατηγορίας I-II» στο μοντέλο με τις άλλες 2 μεταβλητές βελτίωσε την ικανότητα σωστής ταξινόμησης των ασθενών σε κατηγορίες «χαμηλού» και «υψηλού» κινδύνου. Ως τιμή κατωφλίου για τον ορισμό του υψηλού κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας ορίστηκε συμβατικά το 5%.

Η AUC του μοντέλου χωρίς την μεταβλητή «φάρμακα κατηγορίας I-II» ήταν 0,72 (95% CI: 0,63-0,81). Η προσθήκη της ανωτέρω μεταβλητής οδήγησε σε αύξηση της AUC (0,78. 95% CI:0,70-0,86), με τη διαφορά ανάμεσά τους να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,028$). Η IDI ήταν 0,055% ($p=0,026$). Όσον αφορά τον NRI, η προσθήκη της μεταβλητής «φάρμακα κατηγορίας I-II» οδήγησε σε αναταξινόμηση ενός ασθενούς με παγκρεατίτιδα σε κατηγορία υψηλότερου κινδύνου, ενώ 6 από τους 28 αναταξινομήθηκαν σε κατηγορία χαμηλότερου κινδύνου. Το αποτέλεσμα ήταν ένας βαθμός αναταξινόμησης -19,2%. Από 231 ασθενείς που δεν εμφάνισαν παγκρεατίτιδα, 110 αναταξινομήθηκαν σε κατηγορία χαμηλότερου κινδύνου και 2 σε κατηγορία υψηλότερου κινδύνου. Ο βαθμός αναταξινόμησης ήταν 46,8% (108/231). Ο NRI συνολικά ήταν 27,5% ($P=0,014$).

Στον Πίνακα 6.7 παρουσιάζονται οι διάφοροι συνδυασμοί των παραγόντων κινδύνου που εντοπίστηκαν με τη βοήθεια του πολυπαραγοντικού μοντέλου, καθώς και οι αντίστοιχες συχνότητες εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με τον εκάστοτε συνδυασμό. Μόνο ασθενείς για τους οποίους ήταν διαθέσιμες πληροφορίες και για τις 3 μεταβλητές περιελήφθησαν στην ανάλυση.

Όπως φαίνεται και στον πίνακα, η συνύπαρξη στον ίδιο ασθενή των 2 παραγόντων με αρνητική επίδραση (φάρμακα και είσοδος οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο) είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη επίπτωση παγκρεατίτιδας (50%) σε σχέση με όταν μόνο ο ένας από τους παράγοντες αυτούς ήταν παρών. Η εξαγωγή λίθων έδρασε προστατευτικά σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας και μετρίαζε τον κίνδυνο όταν συνυπήρχε με τους άλλους 2 παράγοντες.

Πίνακας 6.7 Επίπτωση παγκρεατίτιδας σε σχέση με τους διάφορους συνδυασμούς παραγόντων κινδύνου

Συνδυασμοί παραγόντων κινδύνου	Επίπτωση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP, n (%)	
Κανείς παράγοντας κινδύνου	6/116	(5,2)
A: Φάρμακα κατηγορίας I-II	5/31	(16,1)
B: >1 είσοδοι του οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο	9/47	(19,1)
Γ: Εξαγωγή λίθων από το χοληδόχο πόρο	0/33	(0)
A+B	5/10	(50)
A+Γ	0/4	(0)
B+Γ	0/13	(0)
A+B+Γ	1/3	(33,3)

Στον Πίνακα 6.8 παρουσιάζονται αναλυτικά τα φάρμακα κατηγορίας I-II κατά Badalon et al.¹⁶⁵ που λάμβαναν οι ασθενείς που μελετήθηκαν, τόσο συνολικά όσο και ειδικότερα αυτοί που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα μετά την ERCP.

Πίνακας 6.8 Φάρμακα κατηγορίας Ia, Ib και II κατά Badalon et al.¹⁶⁵ στο σύνολο των ασθενών αλλά και ειδικά στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα μετά την ERCP

Κατηγορία φαρμάκων και όνομα	Σύνολο ασθενών	Ασθενείς με παγκρεατίτιδα μετά την ERCP
Κατηγορία Ia		
α-Methyl dopa	1	0
Carbimazole	3	0
Codeine	3	0
Enalapril	5	2
Furosemide	10	1
Mesalamine	1	0
Pravastatin	4	0
Simvastatin	1	0
Κατηγορία Ib		
Amiodarone	1	0
Azathioprine	2	0
Losartan	7	2
Omeprazole	17	5
Κατηγορία II		
Acetaminophen	7	2
Estrogens	1	0

Στο σύνολο, 53 ασθενείς λάμβαναν τουλάχιστον 1 φάρμακο κατηγορίας Ia, Ib ή II, στη συντριπτική τους πλειοψηφία σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (56,8%) λάμβαναν άλλα φάρμακα αλλά όχι φάρμακα των ανωτέρω κατηγοριών. Ένας στους 4 ασθενείς δε λάμβανε κανενός είδους φάρμακο πριν την ERCP. Συνολικά 26 ασθενείς λάμβαναν φάρμακα κατηγορίας Ia αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με φάρμακα άλλων κατηγοριών, ενώ 21 λάμβαναν μόνο φάρμακα κατηγορίας Ib και 6 λάμβαναν μόνο φάρμακα κατηγορίας II. Έξι ασθενείς στο σύνολο λάμβαναν 2 φάρμακα ανήκοντα στις κατηγορίες I-II και 2 ασθενείς λάμβαναν 3.

Όσον αφορά στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα μετά την ERCP, 12 από αυτούς λάμβαναν φάρμακα κατηγοριών Ia, Ib ή II. Όλοι αυτοί λάμβαναν επίσης φάρμακα που δεν ανήκαν στις ανωτέρω κατηγορίες. Δώδεκα ασθενείς λάμβαναν μόνο φάρμακα που δεν ανήκαν στις ανωτέρω κατηγορίες και δύο δε λάμβαναν κανένα φάρμακο. Στην ομάδα αυτή δεν υπήρχαν περιπτώσεις λήψης δύο ή περισσότερων φαρμάκων κατηγορίας I-II από τον ίδιο ασθενή. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 19, τα φάρμακα η λήψη των οποίων θα μπορούσε να συσχετιστεί με εμφάνιση παγκρεατίτιδας μετά την ERCP ήταν τα εξής: Enalapril, Furosemide, Losartan, Omeprazole και Acetaminophen.

6.3.2 Αιμορραγία

Λόγω του μικρού αριθμού περιπτώσεων αιμορραγίας μετά την ERCP (7 ασθενείς), είναι δύσκολο να εντοπιστούν με βεβαιότητα παράγοντες κινδύνου. Στον πίνακα 6.9 παρουσιάζονται οι διάφορες μεταβλητές που μελετήθηκαν και η επίπτωση της αιμορραγίας στις περιπτώσεις παρουσίας ή απουσίας των εν λόγω μεταβλητών. Οι περισσότερες μεταβλητές δε φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση αιμορραγίας. Εξαιρέση αποτέλεσαν η χοληδοχολιθίαση ως ένδειξη διενέργειας της ERCP, η αφαίρεση λίθου, η επέκταση προηγηθείσας σφιγκτηροτομής και η αιμορραγία κάποιου βαθμού κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Πίνακας 6.9 Μονοπαραγοντική ανάλυση παραγόντων κινδύνου ως προς την πρόκληση αιμορραγίας

Μεταβλητή	Επίπτωση αιμορραγίας σε ασθενείς, n (%)		
	με τη μεταβλητή	χωρίς τη μεταβλητή	p τιμή
Άρρεν φύλο	2/160 (1,3)	5/158 (3,2)	0,28
Ηλικία >ή=70	5/161 (3,1)	2/157 (1,3)	0,45
Ένδειξη ERCP			
Αποφρακτικός ίκτερος	0/62 (0)	7/256 (2,7)	0,35
Κολικός Χοληφόρων	0/61 (0)	7/257 (2,7)	0,35
Προηγηθείσα λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα	1/44 (2,3)	6/274 (2,2)	1,0
Προηγηθείσα χολαγγειίτιδα	1/41 (2,4)	6/277 (2,2)	1,0
Χοληδοχολιθίαση	4/41 (9,8)	3/277 (1,1)	0,006
Νεόπλασμα παγκρέατος	0/21 (0)	7/297 (2,4)	1,0
Νεόπλασμα χοληφόρων/φύματος	1/19 (5,3)	6/299 (2)	0,35
Μη ειδική διάταση χοληφόρων	0/15 (0)	7/303 (2,3)	1,0
Υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα	0/9 (0)	7/309 (2,3)	1,0
Προφυλακτική σφιγκτηροτομή πριν από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή	0/5 (0)	7/313 (2,2)	1,0
Πιθανή SOD	0/30 (0)	7/288 (2,4)	1,0
Χορήγηση αντιβιοτικών προ ERCP*	7/289 (2,4)	0/19 (0)	1,0
Χορήγηση ΧΜΒΗ*	3/95 (3,2)	4/143 (2,8)	1,0
Παρουσία εκκολπώματος παρά το φύμα	1/37 (2,7)	6/281 (2,1)	0,58
Δυσχερής καθετηριασμός φύματος (>10 προσπάθειες)*	1/114 (0,9)	4/150 (2,7)	0,39
Καθετηριασμός φύματος με τη χρήση οδηγού σύρματος (guide-wire assisted)*	3/184 (1,6)	4/96 (4,2)	0,24
Είσοδος οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο πάνω από μία φορά*	1/76 (1,3)	6/215 (2,8)	0,68
Πραγματοποίηση βελονοτομής (needle-knife)	0/7 (0)	7/311 (2,3)	1,0
Χολαγγειογραφία	7/270 (2,6)	0/48 (0)	0,6
Παγκρεατογραφία	2/110 (1,8)	5/208 (2,4)	1,0
Σφιγκτηροτομή	7/216 (3,2)	0/102 (0)	0,1

Επέκταση προηγηθείσας σφιγκτηροτομής	3/22 (13,6)	4/296 (1,4)	0,008
Εμφάνιση κάποιου βαθμού αιμορραγίας κατά την επέμβαση	4/42 (9,5)	3/267 (1,1)	0,008
Χρήση αεροθαλάμου (balloon)	5/140 (3,6)	2/178 (1,1)	0,25
Χρήση ενδοσκοπικού καλαθιού (basket)	1/7 (14,3)	6/311 (1,9)	0,15
Χρήση μηχανικού λιθοτρίπτη	1/6 (16,7)	6/312 (1,9)	0,13
Αφαίρεση λίθου	4/68 (5,9)	3/250 (1,2)	0,04
Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) χοληφόρων	2/55 (3,6)	5/263 (1,9)	0,35
Λήψη κυτταρολογικής με ψήκτρα	0/5 (0)	7/313 (2,2)	1,0
*Τα ποσοστά αναφέρονται επί του συνόλου των περιπτώσεων για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία			

Η διενέργεια σφιγκτηροτομής (περιλαμβάνοντας τόσο περιστατικά de novo όσο και επέκτασης προηγηθείσας) φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα πρόκλησης αιμορραγίας αλλά μόνο στην περίπτωση που οι επεκτάσεις προηγηθεισών σφιγκτηροτομών μελετήθηκαν χωριστά, ήταν η διαφορά στατιστικά σημαντική. Καμία από τις παρατηρηθείσες διαφορές δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις κατά Bonferroni.

Ανεξάρτητα από αυτό, όλα τα περιστατικά αιμορραγίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σφιγκτηροτομή. Τρεις ασθενείς αιμορράγησαν μετά από επέκταση σφιγκτηροτομής και 4 μετά από de novo σφιγκτηροτομή. Οι 2 περιπτώσεις μέτριας βαρύτητας μοιράστηκαν από μία σε κάθε ομάδα.

6.3.3 Χολαγγειίτιδα

Μόλις 5 ασθενείς παρουσίασαν επεισόδιο χολαγγειίτιδας μετά την ERCP. Σε όλες τις περιπτώσεις ήταν ήπιας βαρύτητας. Η συσχέτιση με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου ήταν δυσχερής, όπως φαίνεται και στον πίνακα 6.10 όπου παρουσιάζεται η επίπτωση της χολαγγειίτιδας, όταν οι υπό μελέτη μεταβλητές ήταν παρούσες ή όχι. Καμία μεταβλητή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ακόμα και χωρίς διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις κατά Bonferroni.

Πίνακας 6.10 Μονοπαραγοντική ανάλυση παραγόντων κινδύνου ως προς την πρόκληση χολαγγειίτιδας

Μεταβλητή	Επίπτωση χολαγγειίτιδας σε ασθενείς, n (%)		p τιμή
	με τη μεταβλητή	χωρίς τη μεταβλητή	
Άρρεν φύλο	4/160 (2,5)	1/158 (0,6)	0,37
Ηλικία >ή=70	1/161 (0,6)	4/157 (2,5)	0,21
Ένδειξη ERCP			
Αποφρακτικός ίκτερος	2/62 (3,2)	3/256 (1,2)	0,25
Κολικός Χοληφόρων	1/61 (1,6)	4/257 (1,6)	1,0
Προηγηθείσα λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα	0/44 (0)	5/274 (1,8)	1,0
Προηγηθείσα χολαγγειίτιδα	1/41 (2,4)	4/277 (1,4)	0,5
Χοληδοχολιθίαση	0/41 (0)	5/277 (1,8)	1,0
Νεόπλασμα παγκρέατος	0/21 (0)	5/297 (1,7)	1,0
Νεόπλασμα χοληφόρων/φύματος	1/19 (5,3)	4/299 (1,3)	0,27
Μη ειδική διάταση χοληφόρων	0/15 (0)	5/303 (1,7)	1,0
Υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα	0/9 (0)	5/309 (1,6)	1,0
Προφυλακτική σφιγκτηροτομή πριν από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή	0/5 (0)	5/313 (1,6)	1,0
Πιθανή SOD	0/30 (0)	5/288 (1,7)	1,0
Χορήγηση αντιβιοτικών προ ERCP*	4/289 (1,4)	1/19 (5,3)	0,27
Παρουσία εκκολπώματος παρά το φύμα	1/37 (2,7)	4/281 (1,4)	0,46
Δυσχερής καθετηριασμός φύματος (>10 προσπάθειες)*	1/114 (0,9)	3/150 (2)	0,64
Καθετηριασμός φύματος με τη χρήση οδηγού σύρματος (guide-wire assisted)*	1/184 (0,5)	3/96 (3,1)	0,12
Είσοδος οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο πάνω από μία φορά*	1/76 (1,3)	4/215 (1,9)	1,0
Πραγματοποίηση βελονοτομής (needle-knife)	0/7 (0)	5/311 (1,6)	1,0
Χολαγγειογραφία	5/270 (1,9)	0/48 (0)	1,0
Παγκρεατογραφία	2/110 (1,8)	3/208 (1,4)	1,0
Σφιγκτηροτομή	2/216 (0,9)	3/102 (2,9)	0,33
Επέκταση προηγηθείσας σφιγκτηροτομής	0/22 (0)	5/296 (1,7)	1,0
Εμφάνιση κάποιου βαθμού αιμορραγίας κατά την επέμβαση	0/42 (0)	5/267 (1,9)	1,0
Χρήση αεροθαλάμου (balloon)	0/140 (0)	5/178 (2,8)	0,07
Χρήση ενδοσκοπικού καλαθιού (basket)	0/7 (0)	5/311 (1,6)	1,0
Χρήση μηχανικού λιθοτρίπτη	0/6 (0)	5/312 (1,6)	1,0

Αφαίρεση λίθου	0/68 (0)	5/250 (2)	0,59
Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) χοληφόρων	1/55 (1,8)	4/263 (1,5)	1,0
Λήψη κυτταρολογικής με ψήκτρα	0/5 (0)	5/313 (1,6)	1,0
*Τα ποσοστά αναφέρονται επί του συνόλου των περιπτώσεων για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία			

Εξετάζοντας τα περιστατικά χολαγγειίτιδας με γνώμονα την τελική διάγνωση, διαπιστώνεται ότι οι 5 περιπτώσεις κατανεμήθηκαν ισότιμα σε 5 διαγνώσεις: μη ειδική στένωση χοληφόρων, νεόπλασμα φύματος, νεόπλασμα χοληφόρων, νεόπλασμα παγκρέατος και φυσιολογικά ευρήματα.

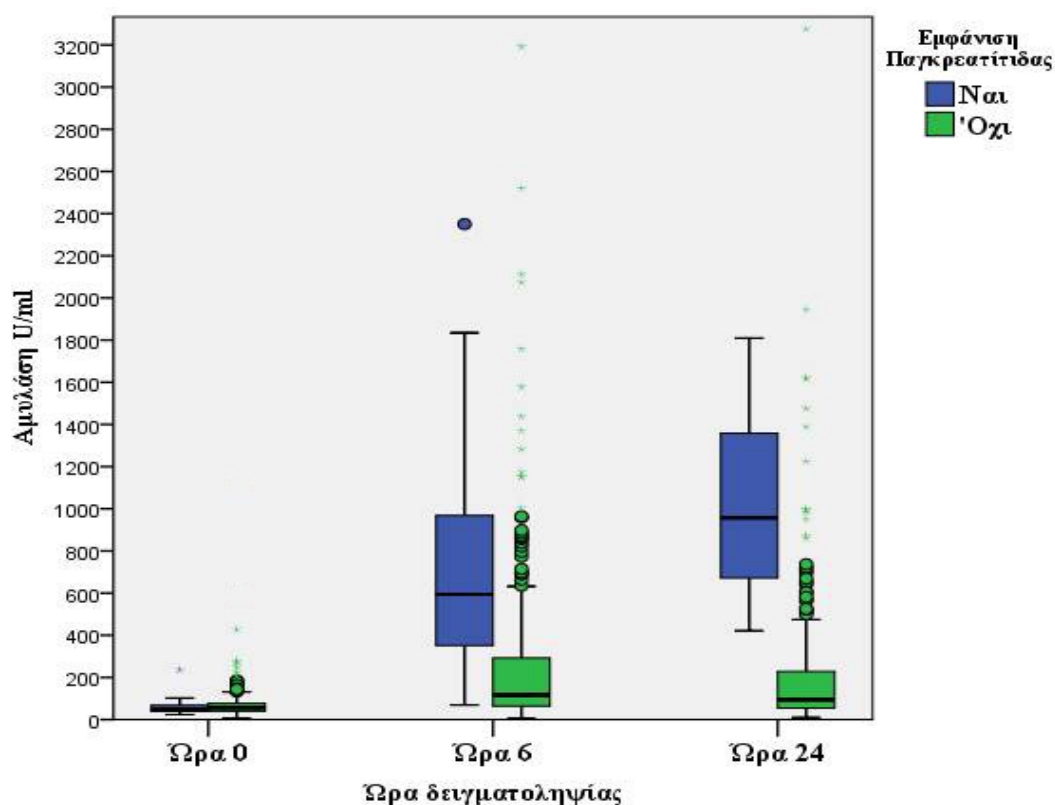
6.4 Έγκαιρη διάγνωση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP

Η άνοδος της αμυλάσης πάνω από 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού, 24 ώρες μετά την επέμβαση είναι βασικό κριτήριο διάγνωσης της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας⁹⁴, μαζί με την ύπαρξη άλγους ή/και ακτινολογικών ευρημάτων συμβατών με τη διάγνωση. Επομένως στο σύνολό τους οι ασθενείς που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα είχαν τιμές αμυλάσης άνω των 270 U/mL, 24 ώρες μετά τη διενέργεια της ERCP. Προκειμένου να διαγνωσθούν έγκαιρα οι περιπτώσεις παγκρεατίτιδας μετά από ERCP, ει δυνατόν στις 6 ώρες μετά την επέμβαση, έχει προταθεί η χρήση της αμυλάσης ως δείκτη^{137-139, 232}. Παρ' όλα αυτά, η πλειοψηφία των ασθενών μετά την ERCP θα παρουσιάσει κάποιου βαθμού υπεραμυλασαιμία^{95, 232} και για το λόγο αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία η επιλογή της κατάλληλης τιμής κατωφλίου. Στην παρούσα μελέτη, 64,1% των ασθενών παρουσίασαν τιμές αμυλάσης άνω των 90 U/mL, 6 ώρες μετά την ERCP. Στον πίνακα 6.11 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των τιμών αμυλάσης, αλλά και της AST, ALT, ALP, TBIL, DBIL στις 3 χρονικές στιγμές δειγματοληψίας (πριν, 6 ώρες και 24 ώρες μετά την ERCP), ενώ για την γGT παρουσιάζονται δεδομένα μόνο για την πρώτη χρονική στιγμή δειγματοληψίας.

Πίνακας 6.11 Τιμές εργαστηριακών εξετάσεων στα 3 χρονικά ορόσημα, σε ασθενείς με και χωρίς μετά από ERCP παγκρεατίτιδα.

Εργαστηριακή εξέταση		Χρόνος λήψης δείγματος		
		Ώρα 0	Ώρα 6	Ώρα 24
Αμυλάση (U/ml), διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	56 (40-77)	117 (64-295)	94 (55-229)
	Με παγκρεατίτιδα	47 (39-68)	594 (349-984)	958 (660-1382)
p τιμή		0,27	<0,001	<0,001
AST (IU/L) διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	33 (23-82)	57 (27-141)	43 (24-116)
	Με παγκρεατίτιδα	40 (20-122)	83 (40-189)	97 (40-216)
p τιμή		0,47	0,12	0,007
ALT (IU/L) διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	34 (19-98)	51 (24-129)	49 (25-138)
	Με παγκρεατίτιδα	69 (20-141)	96 (51-168)	93 (52-340)
p τιμή		0,08	0,03	0,004
ALP (IU/L) διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	103 (71-245)	120 (77-263)	131 (74-284)
	Με παγκρεατίτιδα	127 (76-242)	151 (85-273)	208 (96-281)
p τιμή		0,56	0,36	0,33
TBIL (mg/dl) διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	1 (0,6-3,5)	1,4 (0,8-4,3)	1,6 (0,9-4,8)
	Με παγκρεατίτιδα	0,9 (0,5-5,7)	1,7 (1-4,7)	1,4 (0,8-4,8)
p τιμή		0,82	0,56	0,96
DBIL (mg/dl) διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	0,2 (0,12-1,24)	0,33 (0,18-1,96)	0,33 (0,17-2)
	Με παγκρεατίτιδα	0,18 (0,12-3,3)	0,5 (0,2-2,7)	0,5 (0,17-3,2)
p τιμή		0,82	0,28	0,46
γGT (IU/L) διάμεση τιμή. (IQR)	Χωρίς παγκρεατίτιδα	82 (30-295)	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
	Με παγκρεατίτιδα	143 (37-275)	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
p τιμή		0,31	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο

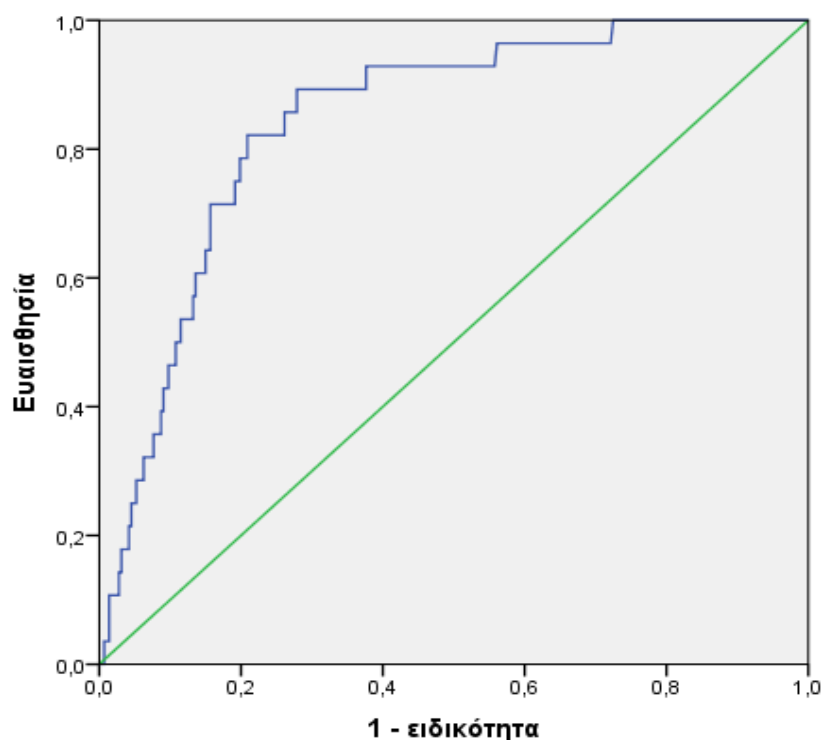
Όπως προκύπτει από τον ανωτέρω πίνακα, οι τιμές της αμυλάσης και της ALT παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών, τόσο στις 6, όσο και στις 24 ώρες μετά την ERCP. Στις 24 ώρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και στα επίπεδα της AST. Από τις διαφορές αυτές, μόνο αυτές στα επίπεδα αμυλάσης 6 και 24 ωρών καθώς και στα επίπεδα της ALT και της AST στις 24 ώρες παραμένουν στατιστικά σημαντικές μετά από διόρθωση κατά Bonferroni για 6 συγκρίσεις (για τη γGT δεν καταγράφηκαν τιμές στις 6 και 24 ώρες, άρα δεν υπήρξαν και συγκρίσεις). Στην εικόνα 6.1 παρατηρούμε τη μεταβολή των επιπέδων αμυλάσης ορού στις δύο ομάδες ασθενών και στις 3 χρονικές στιγμές δειγματοληψίας.



Εικόνα 6.1 Μεταβολές της αμυλάσης ορού σε ασθενείς με ή χωρίς παγκρεατίτιδα μετά της ERCP.

Με δεδομένο ότι η αμυλάση είναι η μόνη εξέταση που φάνηκε να διαφοροποιείται σημαντικά ήδη από τις 6 ώρες, επιλέχθηκε μόνο αυτή ως δυνητικός δείκτης έγκαιρης διάγνωσης της παγκρεατίτιδας μετά από ERCP ή και αντίστροφα ως δείκτης έγκαιρου αποκλεισμού της. Για την εκτίμηση της χρησιμότητάς της σε αυτούς τους ρόλους, σχεδιάστηκε μια καμπύλη ROC και υπολογίστηκε τόσο η AUC

όσο και οι τιμές αμυλάσης που παρείχαν χρήσιμες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας ως προς την έγκαιρη διάγνωση και τον αποκλεισμό της παγκρεατίτιδας στις 6 ώρες μετά την ERCP. Η καμπύλη ROC απεικονίζεται στην εικόνα 6.2.



Εικόνα 6.2. Καμπύλη ROC της αμυλάσης ορού στις 6 ώρες μετά την ERCP

Η AUC έχει τιμή 0,843 (95% CI: 0,777-0,909). Μια δοκιμασία χωρίς διακριτική ικανότητα, βασισμένη μόνο στην τύχη, θα είχε μια AUC 0,5. Η ROC «καμπύλη» μιας τέτοιας δοκιμασίας θα ήταν μια ευθεία γραμμή, η οποία απεικονίζεται με πράσινο χρώμα στην Εικόνα 6.2. Η διαφορά της AUC της αμυλάσης από αυτή που θα προέκυπτε από τύχη και μόνο ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι η τιμή αμυλάσης στις 6 ώρες μετά την ERCP είναι μια χρήσιμη εξέταση, με σημαντικό προγνωστικό δυναμικό.

Προκειμένου να επιτευχθεί μια τιμή ευαισθησίας διάγνωσης της παγκρεατίτιδας πάνω από 90%, σύμφωνα με την καμπύλη ROC, η τιμή κατωφλίου θα πρέπει να τεθεί στις 171 U/L. Σε αυτή την περίπτωση, η ευαισθησία ανέρχεται στο 92,9% και η ειδικότητα στο 62,4%, ενώ η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η

αρνητική προγνωστική αξία (NPV) ήταν 19,4% και 98,9% αντίστοιχα. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι μόλις 2 από τους 28 ασθενείς που τελικά διαγνώστηκαν με παγκρεατίτιδα (7,1%) είχαν τιμή αμυλάσης μικρότερη από 171 U/L στις 6 ώρες μετά την επέμβαση και ότι το 62,4% των ασθενών που δεν εμφάνισαν παγκρεατίτιδα, ορθώς τοποθετήθηκε στην κατηγορία αυτή. Αν η τιμή αυτή κατωφλίου χρησιμοποιούταν για να καθοριστεί το αν κάποιος ασθενής θα μπορούσε να λάβει εξιτήριο στις 6 ώρες μετά την ERCP, θα οδηγούσε στην ασφαλή έξοδο το 62,4% των ασθενών που τελικά δεν εμφάνισαν παγκρεατίτιδα (το υπόλοιπο 37,6% θα έπρεπε να περιμένει μέχρι τις 24 ώρες) με τίμημα την λανθασμένη έξοδο 2 ασθενών που τελικά θα εμφάνιζαν παγκρεατίτιδα, αν φυσικά δεν υπήρχαν άλλοι κλινικοί λόγοι που να επέβαλαν την παραμονή τους. Αν αντί του κατωφλίου που επιλέχθηκε με βάση την καμπύλη ROC, χρησιμοποιούσαμε το ανώτερο φυσιολογικό ως όριο (90 U/L), η αντίστοιχες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας, PPV και NPV θα ήταν 96,4%, 39%, 13,4% και 99,1% ενώ αν χρησιμοποιούσαμε το 1,5 του ULN (135 U/L) όπως προτείνει η ESGE στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της⁹⁹ οι αντίστοιχες τιμές θα ήταν 92,9%, 54,4%, 16,6% και 98,7%. Συγκεντρωτικά οι τιμές αυτές παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.12.

Πίνακας 6.12 Τιμές ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας για τις διάφορες τιμές αμυλάσης ως προς την πρόγνωση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας				
Τιμές Αμυλάσης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)
90 U/L	96,4	39	13,4	99,1
135 U/L	92,9	54,4	16,6	98,7
171 U/L	92,9	62,4	19,4	98,9

6.5 Πορεία προσκολλητικών μορίων και κυτταροκινών

Η μελέτη των μεταβολών στα επίπεδα ορού των sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, TNF-α, TNF-β, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-22 και IFN-γ, τις πρώτες ώρες μετά την ERCP έγινε χρησιμοποιώντας δείγματα από τους 28 ασθενείς που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα και 28 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ERCP αλλά δεν παρουσίασαν παγκρεατίτιδα και επελέγησαν ως μάρτυρες μετά από διαδικασία εξομοίωσης (matching).

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, όπως και τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) των ασθενών με παγκρεατίτιδα και των μαρτύρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.13. Οι συγκρίσεις έγιναν με τη χρήση Fisher's exact test και Mann-Whitney U-test. Όπως διαπιστώνεται και από τον πίνακα, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που υπέστησαν παγκρεατίτιδα και των μαρτύρων, ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά τους (φύλο, ηλικία, ενδείξεις-διαγνώσεις ERCP και επίπεδα CRP).

Πίνακας 6.13 Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με παγκρεατίτιδα μετά την ERCP και μαρτύρων			
	Ασθενείς με παγκρεατίτιδα(n=28)	Μάρτυρες (n=28)	τιμή p
Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή (IQR)	69,5 (60,5-75,75)	70 (60,25-75,75)	0.83
Άρρεν φύλο, n (%)	14 (50)	14 (50)	1.0
Ένδειξη ERCP			
Κολικός χοληφόρων	8 (28,6)	5 (17,9)	0,53
Χολαγγειίτιδα	2 (7,1)	3 (10,7)	1,0
Μη ειδική διάταση χοληφόρων	1 (3,6)	3 (10,7)	0,61
Χοληδοχολιθίαση	0 (0)	3 (10,7)	0,24
Νεοπλάσματα	4 (14,3)	5 (17,9)	1,0
Αποφρακτικός ίκτερος	8 (28,6)	3 (10,7)	0,18
Υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα ή προηγηθείσα λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα	5 (17,9)	6 (21,4)	1,0
Διάγνωση ERCP			
Λιθίαση-μικρολιθίαση χοληφόρων	6 (21,4)	8 (28,6)	0,76
Νεοπλάσματα	4 (14,3)	9 (32,1)	0,21
Καλοήθεις στενώσεις χοληφόρων/εξωτερική πίεση	4 (14,3)	3 (10,7)	1,0
Αποτυχία καθετηριασμού	6 (21,4)	4 (14,3)	0,73
Φυσιολογικά ευρήματα	8 (28,6)	4 (14,3)	0,33
CRP (mg/dl), διάμεση τιμή (IQR)	6.5 (3,75-13,75)	6 (3,5-17,5)	0.94

Τα αποτελέσματα μετρήσεων των διαφόρων κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα και στους μάρτυρες, στις 3 χρονικές στιγμές δειγματοληψίας, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.14

Πίνακας 6.14 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών-μαρτύρων στις διάφορες χρονικές στιγμές καθώς και μεταξύ διαφόρων χρονικών στιγμών στην κάθε ομάδα.								
Βιομόριο	Ομάδα	Ώρα 0	Ώρα 6	Ώρα24	τιμή p για συγκρίσεις εντός της κάθε ομάδας ¶			
					0h Vs. 6h	0h Vs. 24h	6h Vs. 24h	0h Vs 6h Vs 24h
IL-12p70 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	0,75 (0,75-0,75)	0,75 (0,75-0,75)	0,75 (0,75-0,75)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	0,75 (0,75-2,72)	0,75 (0,75-0,75)	0,75 (0,75-0,75)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Τιμή p*	0,29	1,0	1,0				
IFN γ (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	0,8 (0,8-0,8)	0,8 (0,8-0,8)	0,8 (0,8-0,8)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	0,8 (0,8-1,53)	0,8 (0,8-0,8)	0,8 (0,8-0,8)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Τιμή p*	0,93	1,0	1,0				
IL-17A (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	1,25 (1,25-1,25)	1,25 (1,25-1,25)	1,25 (1,25-1,25)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	1,25 (1,25-4,9)	1,25 (1,25-1,28)	1,25 (1,25-1,25)	1,0	0,69	1,0	0,48
	Τιμή p*	0,29	1,0	1,0				
IL-2 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	8,2 (8,2-8,2)	8,2 (8,2-8,2)	8,2 (8,2-8,2)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	8,2 (8,2-12,8)	8,2 (8,2-8,2)	8,2 (8,2-8,2)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Τιμή p*	1,0	1,0	1,0				
IL-10 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	0,95 (0,95-1,43)	0,95 (0,95-3,51)	0,95 (0,95-2,25)	0,14	0,56	1,0	0,74
	Μάρτυρες (n=28)	0,95 (0,95-0,95)	0,95 (0,95-0,95)	0,95 (0,95-0,95)	0,8	1,0	1,0	1,0
	Τιμή p*	1,0	1,0	1,0				
IL-8 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	17,64 (5,6-46,5)	29,03 (12,56-80,04)	20,45 (12,86-46,1)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	16,52 (6,6-111,9)	21,07 (5,1-77,18)	13,47 (2,54-50,34)	1,0	1,0	1,0	0,61
	Τιμή p*	1,0	1,0	1,0				
IL-22 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	145,78 (21,65-591,5)	91,98 (21,65-333,47)	229,71 (26,98-1499,75)	1,0	1,0	0,86	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	652,61 (21,65-1338,63)	127,26 (21,65-532,22)	267,3 (26,98-1357,58)	0,22	1,0	0,48	0,78
	Τιμή p*	1,0	1,0	1,0				
IL-6 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	0,6 (0,6-0,9)	1,85 (0-2,68)	2,85 (1,66-5,56)	0,016	0,16	1,0	0,03
	Μάρτυρες (n=28)	0,6 (0,6-2,38)	0,6 (0,6-2,32)	0,6 (0,6-2,09)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Τιμή p*	1,0	1,0	0,16				
IL-4	Παγκρεατίτιδα	10,4 (10,4 -	10,4 (10,4 -	10,4 (10,4 -	0,8	1,0	1,0	1,0

(pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	(n=28)	10,4)	10,4)	10,4)				
	Μάρτυρες (n=28)	10,4 (10,4 -19,93)	10,4 (10,4 - 10,4)	10,4 (10,4 - 10,4)	1,0	1,0	1,0	1,0
Τιμή p*		0,67	1,0	1,0				
IL-5 (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,8 (0,8 - 0,8)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	0,8 (0,8 - 1,2)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,8 (0,8 - 0,8)	1,0	1,0	1,0	1,0
Τιμή p*		1,0	1,0	1,0				
IL-1β (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	1,08 (1,08- 1,08)	1,08 (1,08- 1,08)	1,08 (1,08- 1,08)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	3,3 (1,08- 8,33)	1,08 (1,08- 1,08)	1,08 (1,08- 6,3)	0,03	0,75	0,26	0,001
Τιμή p*		0,03	1,0	0,30				
TNF-α (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	1,6 (1,6- 1,6)	1,6 (1,6- 1,6)	1,6 (1,6- 1,6)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	1,6 (1,6- 1,6)	1,6 (1,6- 1,6)	1,6 (1,6- 1,6)	1,0	1,0	1,0	1,0
Τιμή p*		1,0	1,0	1,0				
TNF-β (pg/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	1,2 (1,2- 1,2)	1,2 (1,2- 1,2)	1,2 (1,2- 1,2)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	1,2 (1,2- 1,2)	1,2 (1,2- 1,2)	1,2 (1,2- 1,2)	1,0	1,0	1,0	0,8
Τιμή p*		1,0	1,0	1,0				
sP-Selectin (ng/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	130 (105,5- 163)	100 (74,75- 125,75)	109.5 (84.25- 133,25)	0,008	0,016	1,0	0,02
	Μάρτυρες (n=28)	128(104- 153)	110.5 (89,75- 130,75)	90 (84-124)	0,016	0,048	1,0	0,19
Τιμή p*		1,0	1,0	1,0				
sE-Selectin (ng/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	32 (10,75- 42,5)	33 (12,25- 41,25)	33 (13- 44,75)	1,0	1,0	0,03	0,45
	Μάρτυρες (n=28)	34 (20,25- 56)	35,5 (18- 49,75)	41 (13-61)	0,7	1,0	1,0	1,0
Τιμή p*		1,0	1,0	1,0				
sICAM-1 (ng/ml), διάμεση τιμή(IQR)	Παγκρεατίτιδα (n=28)	449 (333,75- 791,5)	510,5 (358,75- 865,5)	569 (300- 819,75)	1,0	1,0	0,24	1,0
	Μάρτυρες (n=28)	552 (382,25- 1061)	561,5 (40575- 1068,25)	541 (330- 893)	1,0	1,0	1,0	1,0
Τιμή p*		1,0	1,0	1,0				

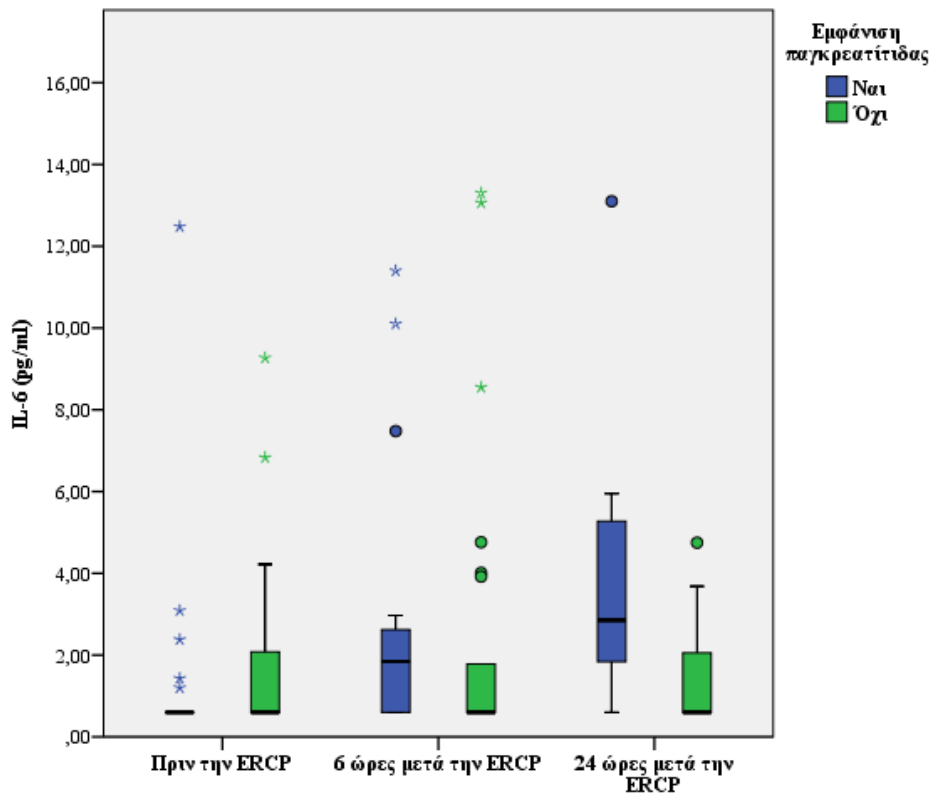
¶ Οι τιμές p υπολογίστηκαν με τη χρήση της προσημικής βαθμιδωτής δοκιμασίας Wilcoxon για 2 συσχετιζόμενα δείγματα (paired samples Wilcoxon signed rank test) και με τη χρήση της δοκιμασίας Friedman (Friedman test) για ταυτόχρονη σύγκριση και των τριών μετρήσεων, ακολουθούμενες από post-hoc ανάλυση κατά Bonferroni για πολλαπλές (16) συγκρίσεις.

* Οι τιμές p υπολογίστηκαν με τη χρήση της προσημικής βαθμιδωτής δοκιμασίας Wilcoxon για συσχετιζόμενα δείγματα (paired samples Wilcoxon signed rank test) για σύγκριση των διαφορών μεταξύ των 2 ομάδων σε κάθε χρονικό σημείο, ακολουθούμενη από post-hoc ανάλυση κατά Bonferroni για πολλαπλές (16) συγκρίσεις.

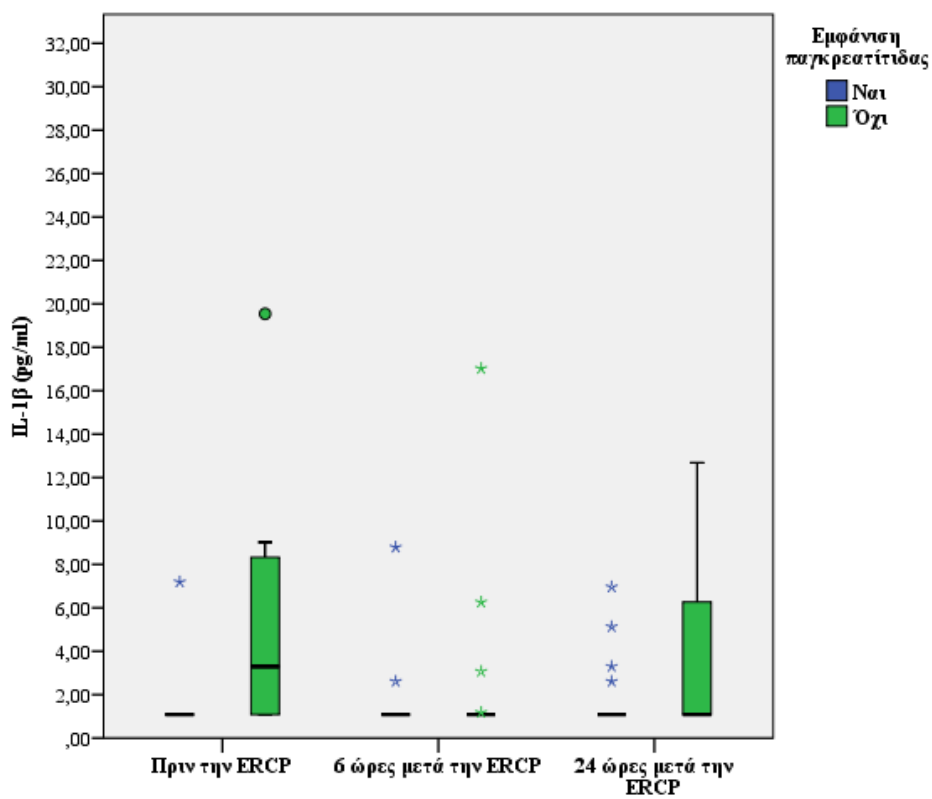
Όπως φαίνεται στον Πίνακα, δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων στις διάφορες χρονικές στιγμές, με την εξαίρεση της IL-1β προ της ERCP (ώρα 0), όπου οι μάρτυρες είχαν υψηλότερες τιμές από τους ασθενείς που τελικά παρουσίασαν παγκρεατίτιδα (διάμεση τιμή 3,3pg/ml Vs 1,08 pg/ml, $p=0,03$). Όσον αφορά στα υπόλοιπα μόρια, η τιμή της IL-6 στις 24 ώρες μετά την ERCP ήταν υψηλότερη (5-πλάσια) στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα σε σχέση με τους μάρτυρες, αλλά η διαφορά αυτή έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni ($p=0,16$).

Μελετώντας τις μεταβολές των μορίων στις 3 διαδοχικές μετρήσεις ξεχωριστά σε κάθε ομάδα ασθενών, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην IL-6 ($p=0,03$) και στην sP-selectin ($p=0,02$) στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, καθώς και στην IL-1β στους μάρτυρες ($p=0,001$). Περαιτέρω ανάλυση των διαφορών μεταξύ των χρονικών στιγμών δειγματοληψίας (Ωρα 0 έναντι 6, 0 έναντι 24 και 6 έναντι 24) ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της IL-6 μεταξύ 0 και 6 ωρών στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα ($p=0,016$) και μια ελάττωση στα επίπεδα της IL-1β στο ίδιο διάστημα στους μάρτυρες ($p=0,03$). Επίσης παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική πτώση των επιπέδων της sP-selectin μεταξύ 0 και 6 ωρών καθώς και μεταξύ 0 και 24 ωρών, τόσο στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα ($p=0,008$ και $0,016$ αντίστοιχα), όσο και στους μάρτυρες ($p=0,016$ και $0,048$ αντίστοιχα). Στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε επίσης μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική ($p=0,03$) αύξηση των επιπέδων της sE-selectin μεταξύ 6 και 24 ωρών μετά την ERCP.

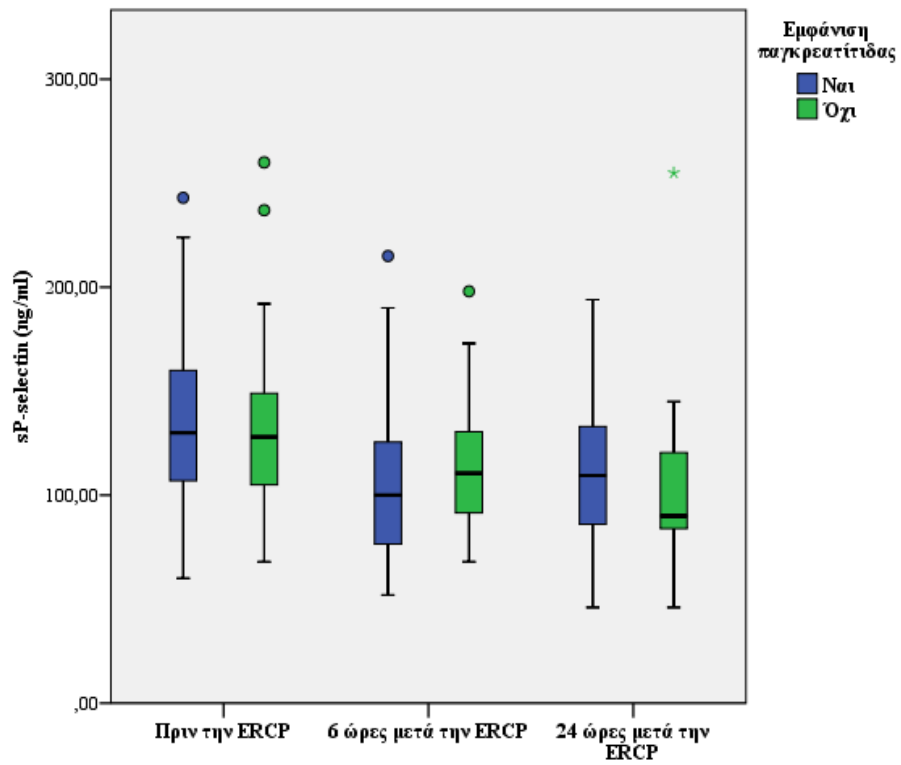
Στις εικόνες 6.3, 6.4, 6.5 και 6.6 παρουσιάζονται οι μεταβολές της IL-6, IL-1β, sP-selectin και sE-selectin αντίστοιχα, στις 2 ομάδες ασθενών.



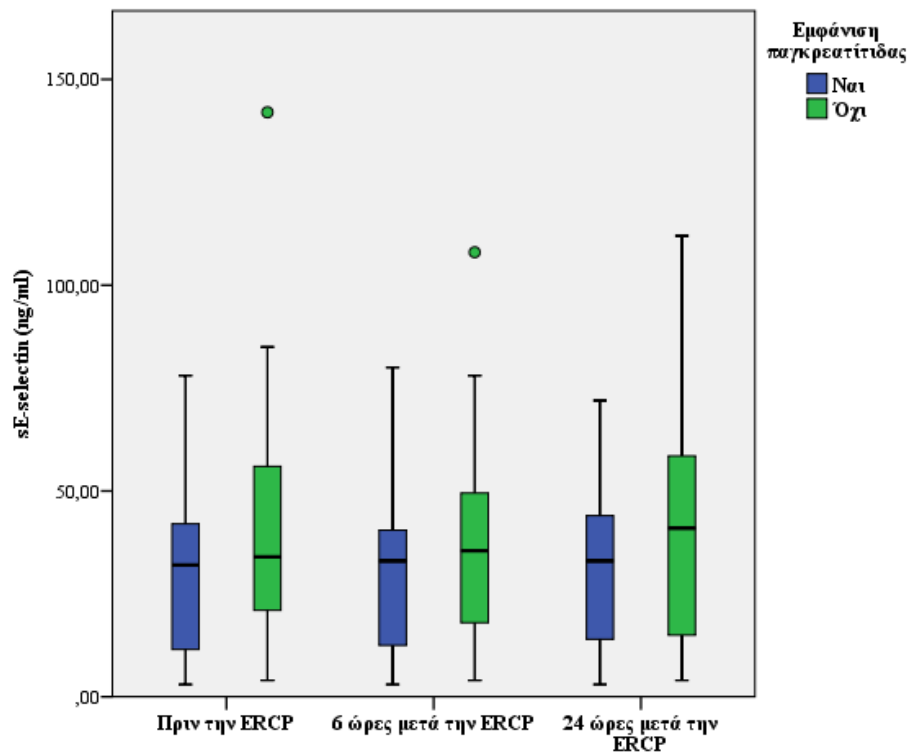
Εικόνα 6.3 Πορεία των επιπέδων της IL-6 στις 2 ομάδες ασθενών



Εικόνα 6.4 Πορεία των επιπέδων της IL-1β στις 2 ομάδες ασθενών



Εικόνα 6.5. Πορεία των επιπέδων της sP-selectin στις 2 ομάδες ασθενών



Εικόνα 6.6. Πορεία των επιπέδων της sE-selectin στις 2 ομάδες ασθενών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Συζήτηση-Συμπεράσματα

7.1 Χαρακτηριστικά ασθενών, ενδείξεις, διαγνώσεις και τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP

7.1.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και ενδείξεις

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν παρόμοια με αυτά προηγούμενων μελετών τόσο όσον αφορά την ηλικία⁷³⁻⁷⁶, όσο και την αναλογία των φύλων των ασθενών⁷⁵. Οι ενδείξεις πραγματοποίησης της ERCP διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων κέντρων, αναλόγως της εξειδίκευσης και του αντικειμένου τους. Ένας ακόμα λόγος ύπαρξης ανομοιογένειας είναι και η έλλειψη ομοφωνίας στην ταξινόμηση των ενδείξεων, με αποτέλεσμα ενδείξεις που αναφέρονται σε ορισμένες μελέτες να απουσιάζουν από άλλες. Η παρατήρηση αυτή είναι χρήσιμη για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων που ακολουθούν.

Το ποσοστό των πιθανών νεοπλασμάτων ως ένδειξη πραγματοποίησης της επέμβασης στην παρούσα σειρά ασθενών ήταν 12,6%, περίπου στο μέσο των αναφερόμενων στη βιβλιογραφία τα οποία ξεκινούν από 7,7%²³³ και φτάνουν μέχρι και 24,4%⁷⁵, με τις περισσότερες μελέτες να βρίσκονται κάπου στο μέσο^{72, 77, 90}. Η συχνότητα του αποφρακτικού ίκτερου (19,5%) ήταν ελαφρώς μικρότερη αλλά όχι ουσιωδώς διαφορετική από τις περισσότερες προηγηθείσες μελέτες που περιγράφουν συχνότητες 21,3-32,9%^{72, 233, 234}. Αντίστοιχα, η συχνότητα της προηγηθείσας παγκρεατίτιδας ήταν παρόμοια με την αναφερόμενη σε προηγηθείσες δημοσιεύσεις (6,2%-11%)^{75, 77, 90, 233}.

Διαφορές παρατηρούνται ως προς την προηγηθείσα χολαγγειίτιδα, όπου η συχνότητά της ως ένδειξη ERCP (12,9%) ήταν διπλάσια από την αναφερόμενη σε άλλες μελέτες (5,4-6,5%)^{75, 77}. Αξίζει, βέβαια, να αναφερθεί ότι δεν είναι σαφές το αν οι μελέτες αυτές αναφέρονται μόνο σε περιστατικά οξείας χολαγγειίτιδας που χρειάστηκαν επείγουσα ERCP ή, όπως στη δική μας περίπτωση, περιέλαβαν και περιστατικά που η χολαγγειίτιδα αντιμετωπίστηκε πρώτα συντηρητικά. Διαφορές παρατηρήθηκαν και ως προς τη συχνότητα της πιθανής χοληδοχολιθίασης (12,9%), η οποία ήταν μικρότερη σε σχέση με τις περισσότερες προηγούμενες μελέτες, στις

οποίες αναφέρονται συχνότητες κυμαινόμενες μεταξύ 16,1% και 54,3%^{72, 74, 75, 77, 90, 233, 234}. Πιθανές εξηγήσεις του ευρήματος αυτού είναι η διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών των πληθυσμών των ασθενών μεταξύ κέντρων, αλλά κυρίως η ύπαρξη στην παρούσα μελέτη της ένδειξης «κολικός χοληφόρων». Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν τεκμηριωμένη χοληδοχολιθίαση, χωρίς βέβαια η ύπαρξή της να μπορεί να αποκλειστεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είχε προηγηθεί MRCP και ο US δεν επέτρεπε την πέρα από αμφιβολία διάγνωση της χοληδοχολιθίασης. Η παρουσία λιθίασης-μικρολιθίασης χοληφόρων αποδείχθηκε τελικά στο 23% των ασθενών αυτών. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 43% είχε τελικά φυσιολογικά ευρήματα, ενώ σε 21,3% δεν κατέστη δυνατός ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου. Η ύπαρξη χοληδοχολιθίασης στο ¼ των ασθενών αυτών ίσως εξηγεί το χαμηλό ποσοστό της χοληδοχολιθίασης ως ένδειξη στην παρούσα μελέτη. Με δεδομένο ότι η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει περιστατικά ήδη από τα τέλη του 2003, η χρήση MRCP δεν ήταν ιδιαίτερα συχνή και ένας αριθμός επεμβάσεων είχαν και διαγνωστικό χαρακτήρα. Αυτή την πραγματικότητα αντανακλά και η σχετική ασάφεια της ένδειξης «κολικός χοληφόρων».

7.1.2 Διαγνώσεις

Όπως και στην περίπτωση των ενδείξεων, οι διαγνώσεις ποικίλουν και αυτές ως ένα βαθμό στη βιβλιογραφία, αναλόγως των ιδιαιτεροτήτων του κάθε υπό μελέτη πληθυσμού. Στις περισσότερες μελέτες οι πλέον συχνή διάγνωση είναι η λιθίαση χοληφόρων, με τα νεοπλάσματα να ακολουθούν σε συχνότητα. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής. Το ποσοστό λιθίασης ήταν ανάλογο με αυτό προηγούμενων αναφορών (27,3-57,3%)^{72, 73, 233, 235}, ενώ τα νεοπλάσματα ήταν ελαφρώς συχνότερα από τα αναφερόμενα σε πολυκεντρικές μελέτες (12,6-14%)^{72, 235}, πιθανόν αντικατοπτρίζοντας τον μεγάλο αριθμό ογκολογικών περιστατικών που νοσηλεύονται σε ένα τριτοβάθμιο κέντρο όπως το ΠΓΝΙ.

Ιδιαίτερη μνεία απαιτείται σε 2 ακόμα κατηγορίες ασθενών: τις περιπτώσεις με φυσιολογικά ευρήματα και τις περιπτώσεις με πιθανή SOD. Στην παρούσα μελέτη τα ποσοστά φυσιολογικών ευρημάτων (18,9%) ήταν τα δεύτερα σε συχνότητα, πάνω από τις νεοπλασίες. Αυτό δεν είναι ασύνηθες στη βιβλιογραφία με μεγάλες σειρές ασθενών να περιγράφουν συχνότητες φυσιολογικών ευρημάτων από 10,2⁷³ έως και

28,4%⁸⁶, ενώ οι περισσότερες αναφορές να βρίσκονται κοντά στα παρόντα ποσοστά^{72, 77, 233}. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 6.3, σχεδόν οι μισοί ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα παραπέμφθηκαν λόγω κολικού χοληφόρων. Είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι οι ασθενείς αυτοί είτε έπασχαν από χοληδοχολιθίαση που δεν αναδείχθηκε στον προ της ERCP έλεγχο και ακολούθως απέβαλλαν το λιθιασικό περιεχόμενο του χοληδόχου πόρου προ της ERCP, είτε έπασχαν από SOD. Η περίπτωση το άλγος να ήταν άσχετο με τα χοληφόρα, αν και μικρή, δε μπορεί να αποκλειστεί. Σχεδόν το σύνολο των υπόλοιπων ασθενών με φυσιολογικά ευρήματα είχαν σαφή ευρήματα λιθίασης στον προ της ERCP έλεγχο. Σε αυτούς με μεγαλύτερη ασφάλεια μπορεί να υποθέσει κανείς ότι οι λίθοι πέρασαν αυτόματα στο δωδεκαδάκτυλο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι από αυτούς τους ασθενείς, η μεγάλη πλειοψηφία είχε φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές. Τα ποσοστά επιλοκών στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογικά ευρήματα δεν ήταν αμελητέα, ιδιαίτερα όσον αφορά την παγκρεατίτιδα που επέπλεξε το 11,7% των περιπτώσεων. Το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών κατηγοριοποιήθηκε τελικά ως πιθανή SOD ίσως εξηγεί το υψηλό ποσοστό παγκρεατίτιδας. Σε κάθε περίπτωση η ελάττωση των περιπτώσεων με φυσιολογικά ευρήματα αποτελεί ζητούμενο και αυτό είναι σε άμεση συνάρτηση με τη σταδιακή μετάβαση από ένα κατά κύριο λόγο διαγνωστικό ρόλο για την ERCP, σε ένα κατά αποκλειστικότητα θεραπευτικό, όπως είναι πλέον σήμερα. Στη συγκεκριμένη σειρά ασθενών η χρήση MRCP δεν ήταν τόσο συχνή και σε κανένα δεν έγινε EUS. Ως εκ τούτου η ERCP είχε σε ένα βαθμό και διαγνωστικό χαρακτήρα.

Το ποσοστό ασθενών με πιθανή SOD στη διεθνή βιβλιογραφία ποικίλει (1,5-25,4%)^{72, 75, 77, 86, 89, 90, 146, 233, 234}, γεγονός που αντανάκλα την ασάφεια όσον αφορά τον ορισμό της νοσολογικής αυτής οντότητας, όσο και το γεγονός ότι σε πολύ λίγες μελέτες έγινε μανομετρία του σφιγκτήρα ως επιβεβαιωτική δοκιμασία. Στην παρούσα σειρά ασθενών δεν έγινε καμία μανομετρία και η διάγνωση πιθανολογήθηκε από τα κλινικά χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με την ανυπαρξία λιθίασης, νεοπλασίας ή άλλης σαφούς παθολογίας που θα μπορούσε να εξηγήσει τα συμπτώματα. Το ποσοστό των ασθενών (9,1%) ήταν περίπου στη μέση του φάσματος, με τις περισσότερες Ευρωπαϊκές μελέτες να παρουσιάζουν ελαφρώς μικρότερη συχνότητα και τις αντίστοιχες Αμερικανικές να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά.

7.1.3 Τεχνικά χαρακτηριστικά ERCP

Το ποσοστό ανεπιτυχούς καθετηριασμού του φύματος και άρα αδυναμίας πραγματοποίησης χολαγγειογραφίας ήταν 14,2%, συγκρίσιμο με αυτό προηγούμενων μελετών (Williams et al., 14,4%)⁷⁷ και εντός των προτεινόμενων διεθνώς δεικτών ποιότητας²³⁶. Άλλες μελέτες παρουσιάζουν ελαφρώς χαμηλότερα ποσοστά αποτυχίας^{72-74, 76} κυμαινόμενα μεταξύ 3,1 και 8,9%. Οι μελέτες αυτές είχαν γενικά μικρότερα ποσοστά νεοπλασιών από την παρούσα. Η ύπαρξη στενώσεων χοληφόρων και νεοπλασμάτων του φύματος αυξάνει την πιθανότητα αποτυχίας καθετηριασμού⁷⁹ και ο μεγάλος συγκριτικά αριθμός νεοπλασμάτων στην παρούσα μελέτη πιθανόν να επηρέασε αρνητικά τα σχετικά ποσοστά επιτυχίας. Ενδιαφέρον παρουσίασε η σημαντική διαφορά στην επιτυχία καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου μεταξύ ασθενών με χολερυθρίνη υψηλότερη ή χαμηλότερη των 1,7mg/dl (29μmol/L), η οποία έφτασε το 8,7% (91,5% έναντι 82,8% αντίστοιχα) και ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό το αποτέλεσμα αποτελεί επιβεβαίωση παλαιότερης μελέτης των Vitte RL et al.⁷⁶

Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν αντιβιοτική κάλυψη, αντικατοπτρίζοντας το γεγονός ότι οι συχνότερες ενδείξεις αφορούσαν σε απόφραξη του χοληδόχου πόρου λόγω λιθίασης ή νεοπλασιών²³⁷. Η επίπτωση των εκκολπωμάτων δωδεκαδακτύλου δε διέφερε από τα αναφερόμενα σε προηγούμενες μελέτες^{74, 90}. Ενδιαφέρον είναι το ότι η παρουσία εκκολπώματος δε φάνηκε να επηρεάζει αρνητικά την πιθανότητα επιτυχούς καθετηριασμού, η οποία ήταν 94,6% στις περιπτώσεις αυτές, κάτι που εξάλλου έχει καταγραφεί στη βιβλιογραφία²³⁸.

Συχνότερη μέθοδος καθετηριασμού ήταν η χρήση σφιγκτηροτόμου με οδηγό σύρμα (guide-wire assisted cannulation), κάτι που βρίσκεται σε συμφωνία με τη διεθνή εμπειρία²³⁹. Οι περισσότερες ERCP είχαν επεμβατικό χαρακτήρα και στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που επετεύχθη καθετηριασμός, έγινε σφιγκτηροτομή εφόσον δεν είχαν ήδη. Το ποσοστό σφιγκτηροτομής σε αυτές τις περιπτώσεις έφτασε το 94%.

Ένα σημαντικό ποσοστό ERCP χαρακτηρίστηκε από δυσχερή καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου. Είναι δύσκολο να γίνει συγκριτική αποτίμηση σε σχέση με άλλες μελέτες αφού τόσο οι ορισμοί του «δυσχερούς καθετηριασμού» όσο και τα αναφερόμενα ποσοστά ποικίλουν δραματικά (4,6-36,2%)^{75, 86}.

Το ποσοστό χρήσης βελονοτομής (needle-knife) για την επίτευξη καθετηριασμού του χοληδόχου πόρου ήταν μικρό (2,2%), όχι όμως ασύνηθες. Ανάλογα ποσοστά περιγράφονται σε παλαιότερες μελέτες^{90, 233, 239} το οποίο είναι συμβατό με τη χρήση της μεθόδου αυτής μόνο ως δεύτερη επιλογή, επί αποτυχίας των προσπαθειών καθετηριασμού με συμβατικές μεθόδους. Παρόλα αυτά αξίζει να αναφερθεί ότι με τη χρήση βελονοτόμου, επετεύχθη ο καθετηριασμός σε 5 από τους 7 ασθενείς χωρίς καμία επιπλοκή. Αν και υπάρχουν επιφυλάξεις σχετικά με την ασφάλεια της μεθόδου, φαίνεται ότι όταν εφαρμοστεί από έμπειρους ενδοσκόπους έχοντας την κατάλληλη ένδειξη, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι πολύ ικανοποιητικά^{240, 241}.

Τα ποσοστά παγκρεατογραφίας στη βιβλιογραφία ποικίλουν αναλόγως του κλινικού πλαισίου. Στην παρούσα μελέτη ήταν απολύτως συγκρίσιμα με αυτά μεγάλων μελετών (Freeman et al., 2001)⁸⁶. Αντιθέτως, σημαντικά σπανιότερη ήταν η χρήση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων, αφού μόλις μία τοποθετήθηκε στο σύνολο των ασθενών. Αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά αναφέρονται ακόμα και σε μεγάλες, πρόσφατες σειρές ασθενών⁷³, αλλά σίγουρα δεν αποτελούν τον κανόνα^{86, 234}. Το γεγονός αυτό πιθανόν εξηγείται από το χρονικό πλαίσιο στο οποίο διενεργήθηκε η καταγραφή των περιστατικών αφού η χρήση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων δεν είχε ακόμα εδραιωθεί στο βαθμό που έχει σήμερα.

Η χρήση αεροθαλάμων ήταν ευρεία και επιτυχής, όπως άλλωστε μαρτυρεί και το γεγονός της σπάνιας χρήσης λιθοτρίπτη. Τα ποσοστά είναι συγκρίσιμα με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία^{77, 233}. Το ίδιο ισχύει και για τη χρήση άλλων τεχνικών όπως οι ενδοπροθέσεις χοληφόρων^{73, 75, 77, 233, 234} και η λήψη κυτταρολογικής εξέτασης με ψήκτρα⁷⁵.

Συμπερασματικά, τα επιδημιολογικά δεδομένα των ασθενών όπως και τα τεχνικά χαρακτηριστικά των επεμβάσεων ήταν, με ελάχιστες εξαιρέσεις, συμβατά με τη μέχρι τώρα διεθνή εμπειρία. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό αφού επιτρέπει συγκρίσεις με την υπάρχουσα εμπειρία όσον αφορά την επίπτωση των επιπλοκών αλλά και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτές.

7.2. Επιπλοκές ERCP και συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου

7.2.1 Παγκρεατίτιδα

Η συχνότητα της παγκρεατίτιδας στην παρούσα μελέτη ήταν 8,8%, αντίστοιχη με προηγούμενες αναφορές όπου δεν είχε γίνει χρήση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων, όπως φάνηκε και σε πρόσφατη μετα-ανάλυση²⁴². Σε γενικές γραμμές πάντως, τα ποσοστά παγκρεατίτιδας μετά από ERCP ποικίλουν, με αρκετές σειρές ασθενών να περιγράφουν συχνότητες 1,6-7,2%^{77, 86, 89, 90, 146, 233, 234, 239}, χωρίς βέβαια να λείπουν και μελέτες με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά, ιδίως όταν περιλάμβαναν υψηλά ποσοστά ασθενών με SOD⁸⁵. Συγκρίσεις μεταξύ μελετών είναι αδύνατες, τι στιγμή που η σύνθεση των περιστατικών ποικίλλει, με σημαντικές επιπτώσεις στον α priori κίνδυνο παγκρεατίτιδας κάθε πληθυσμού ασθενών. Είναι πάντως λογικό να υποθεθεί ότι τα ποσοστά παγκρεατίτιδας στη μελέτη αυτή θα ήταν κατά τι μικρότερα αν υπήρχε ευρύτερη χρήση παγκρεατικών ενδοπροθέσεων, αφού είναι πλέον σαφές ότι συμβάλουν στην πρόληψη της συγκεκριμένης επιπλοκής²⁴³. Η πλειοψηφία των περιστατικών αφορούσε ήπια παγκρεατίτιδα, με τα σοβαρά περιστατικά να αποτελούν μόλις το 10%, σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές^{73, 89, 146, 233}.

Στον Πίνακα 2.2 του Γενικού μέρους περιγράφονται οι ευρέως αποδεκτοί παράγοντες κινδύνου αναφορικά με την πρόκληση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Οι παράγοντες αυτοί έχουν προκύψει μέσα από πολυκεντρικές μελέτες και κάποιοι από αυτούς θεωρούνται ως βέβαιοι, ενώ άλλοι ως πιθανοί. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε σχετιζόμενους με τους ασθενείς (π.χ. νεαρή ηλικία, θήλυ φύλο, προηγηθείσα παγκρεατίτιδα, απουσία χρόνιας παγκρεατίτιδας, φυσιολογική χολερυθρίνη και μη διατεταμένα χοληφόρα) και σχετιζόμενους με την ίδια την επέμβαση (π.χ. βελονοτομή, παγκρεατογραφία, δυσχερής καθετηριασμός, παγκρεατική σφιγκτηροτομή, διάταση σφιγκτήρα με μπαλόνι χωρίς προηγούμενη σφιγκτηροτομή, αποτυχία εξαγωγής λίθων από το χοληδόχο πόρο και φυματεκτομή) Πέραν αυτών των παραγόντων σε αρκετές μελέτες έχουν βρεθεί και άλλοι, ενώ ακόμα και οι θεωρούμενοι ως βέβαιοι δεν επιβεβαιώνονται σε όλες τις μελέτες.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρουσιάστηκε διαφορά στην επίπτωση της παγκρεατίτιδας μεταξύ των φύλων, ούτε και μεταξύ ασθενών ηλικίας μικρότερης ή μεγαλύτερης των 70. Δεν παρατηρήθηκε καν κάποια τάση (trend) αύξησης της επίπτωσης της παγκρεατίτιδας. Η αιτία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής. Πιθανή

εξήγηση θα μπορούσε να αποτελεί ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών και δη γυναικών κάτω των 40 ετών (μόλις 13, από τις οποίες 2 με παγκρεατίτιδα), άσχετα αν η διάμεση τιμή της ηλικίας δε διαφέρει σημαντικά από άλλες μελέτες. Παρόμοια αποτελέσματα όπου το φύλο^{74, 87, 89, 146} και η ηλικία^{86, 234} δε φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο πρόκλησης παγκρεατίτιδας υπάρχουν αρκετά στη βιβλιογραφία.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η πιθανή SOD, η σκιαγράφιση του παγκρεατικού πόρου και ο δυσχερής καθετηριασμός του φύματος φάνηκε να αυξάνουν το κίνδυνο παγκρεατίτιδας, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες⁹⁹, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό αποτελεί πιθανότατα απόρροια του γεγονότος ότι ούσα μονοκεντρική μελέτη, ο αριθμός των ασθενών δεν ήταν επαρκής για να αναδείξει μικρές αυξήσεις του σχετικού κινδύνου πρόκλησης παγκρεατίτιδας.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε 4 πιθανές παραμέτρους ως σχετιζόμενες με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας. Προκειμένου να αναλυθεί περαιτέρω η ατομική συνεισφορά του κάθε παράγοντα όσο και η ανεξαρτησία του σε σχέση με την αύξηση του κινδύνου, έγινε εισαγωγή τους σε πολυπαραγοντικό μοντέλο. Το μοντέλο απέρριψε τη χοληδοχολιθίαση και διατήρησε την αφαίρεση λίθων, την είσοδο οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο περισσότερες από 1 φορές και τη χορήγηση φαρμάκων σχετιζόμενων με πρόκληση παγκρεατίτιδας (κατηγορίας Badalon I-II), ως παράγοντες σχετιζόμενους με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP.

Σε ότι αφορά την αφαίρεση λίθων, φάνηκε μια προστατευτική επίδραση, ελαττώνοντας την πιθανότητα πρόκλησης παγκρεατίτιδας κατά περίπου 8 φορές (OR 0,12). Το αποτέλεσμα είναι συμβατό με παλαιότερα δεδομένα²⁴⁴ αλλά ως ένα βαθμό ίσως αντικατοπτρίζει και την αύξηση στον κίνδυνο παγκρεατίτιδας, που παρατηρείται σε περιπτώσεις αποτυχίας εξαγωγής λίθων^{87, 99}.

Επανειλημμένες είσοδοι του οδηγού σύρματος εντός του παγκρεατικού φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης παγκρεατίτιδας κατά 5 φορές (OR 5,04), το οποίο πλέον γίνεται αποδεκτό και στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESGE⁹⁹. Ο κίνδυνος αυξάνει περαιτέρω με την αύξηση του αριθμού των εισόδων του σύρματος στον παγκρεατικό πόρο. Παρόλα αυτά, επιλέχθηκε η χρήση της μεταβλητής ως διχότομης (≤ 1 ή >1 είσοδοι), αφού η σχέση της με την έκβαση, δηλαδή τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας δεν ήταν γραμμική, με αποτέλεσμα να

μη μπορεί να εισαχθεί αυτούσια στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Κλινικά, η σημασία αυτού του ευρήματος είναι ότι σε περίπτωση επανειλημμένων εισόδων του οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο, ο ενδοσκόπος θα πρέπει να σκεφτεί το ενδεχόμενο να αφήσει το σύρμα στον παγκρεατικό πόρο και να επιχειρήσει ξανά τον καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου με άλλο σύρμα (double-wire technique) καθώς και να τοποθετήσει παγκρεατική ενδοπρόθεση.

Λιγότερο αναμενόμενο από τα προηγούμενα αποτελέσματα ήταν η εύρεση συσχέτισης μεταξύ της λήψης φαρμάκων κατηγορίας I και II κατά Badalov et al. και της εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Συγκεκριμένα, ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα αυτών των κατηγοριών προ της ERCP εμφάνισαν πάνω από 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας από τους υπόλοιπους ασθενείς. Το εύρημα αυτό, ως λιγότερο αναμενόμενο σε σχέση με τα υπόλοιπα, έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί περαιτέρω με τη χρήση επιπλέον στατιστικών μεθόδων όπως η IDI και η NRI. Οι μέθοδοι αυτοί απέδειξαν μια σημαντική βελτίωση της ικανότητας του πολυπαραγοντικού μοντέλου ως προς την ταξινόμηση των ασθενών, με την προσθήκη των φαρμάκων ως παραμέτρου, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι είναι σημαντικός και ανεξάρτητος από τους άλλους προγνωστικός παράγοντας.

Η επιλογή χρήσης της ταξινόμησης κατά Badalov et al. βασίστηκε στο ότι είναι σχετικά πρόσφατη, απλή και βασισμένη σε σοβαρά κλινικά κριτήρια. Πέραν του αριθμού των σχετικών με πρόκληση παγκρεατίτιδας αναφορών, λαμβάνει υπόψη και ποιοτικά χαρακτηριστικά όπως ο αποκλεισμός άλλων αιτίων παγκρεατίτιδας και η σταθερότητα της περιόδου που μεσολαβεί μεταξύ έκθεσης και εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Ειδικότερα σε ότι αφορά στα φάρμακα κατηγορίας I και II, υπάρχουν πολύ ισχυρά δεδομένα που τα συνδέουν με πρόκληση παγκρεατίτιδας σε ορισμένους ασθενείς. Στην παρούσα σειρά ασθενών, 5 φάρμακα κατηγορίας I και II λαμβανόταν από ασθενείς που εκδήλωσαν παγκρεατίτιδα: Εναλαπρίλη, Φουροσεμίδη, Λοσαρτάνη, Ομεπραζόλη και Ακεταμινοφαίνη. Το κατά πόσο συνεισέφερε το κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα στη συνολική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας δεν ήταν δυνατό να διερευνηθεί λόγω του μικρού, σχετικά, δείγματος.

Μέχρι στιγμή έχουν υπάρξει 2 δημοσιεύσεις σχετικά με τη χορήγηση φαρμάκων προ της ERCP ως δυνητικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση παγκρεατίτιδας. Η πρώτη, από τους Perney et al.²⁴⁴ ήταν αναδρομική μελέτη που

χρησιμοποίησε την ταξινόμηση «παγκρεατοτοξικών» φαρμάκων των Biour et al.²⁴⁵ και σύμφωνα με την οποία τα φάρμακα αυτά αύξησαν τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας μετά από ERCP κατά 3,7 φορές. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν από τους ασθενείς ήταν Οιστρογόνα, Αζαθειοπρίνη, Μεσαλαζίνη, παράγωγα Μορφίνης, Βαλπροϊκό οξύ και Πρεδνιζόνη. Με την εξαίρεση των 2 τελευταίων, τα υπόλοιπα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν και από τους δικούς μας ασθενείς, κανείς όμως από αυτούς δεν παρουσίασε παγκρεατίτιδα. Επιπλέον, η Πρεδνιζόνη είναι φάρμακο κατηγορίας III και δεν περιλήφθηκε καν στην παρούσα ανάλυση. Οι Li et al.²⁴⁶ επίσης μελέτησαν το ρόλο φαρμάκων στην μετά από ERCP παγκρεατίτιδα και βρήκαν ότι οι αναστολείς υποδοχέων Αγγειοτενσίνης II (ARB) σχετίζονταν με σχεδόν τετραπλασιασμό του κινδύνου παγκρεατίτιδας. Στην παρούσα μελέτη, μόνο η Λοσαρτάνη περιλήφθηκε στα υπό μελέτη φάρμακα, ανήκοντας στην κατηγορία Ib. Επτά ασθενείς λάμβαναν Λοσαρτάνη και οι 2 από αυτούς παρουσίασαν μετά από ERCP παγκρεατίτιδα. Άλλα φάρμακα της κατηγορίας δεν περιλαμβάνονται στις κατηγορίες I και II κατά Badalov et al. και επομένως δε μελετήθηκαν. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και μια πρόσφατη μελέτη²⁴⁷, στην οποία, αντίθετα από τις προαναφερθείσες, επιχειρήθηκε να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της Λοσαρτάνης στην πρόληψη της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας. Αποδείχθηκε ότι δεν είχε καμία χρησιμότητα σε αυτό το ρόλο και μάλιστα, απροσδόκητα, η ομάδα που έλαβε Λοσαρτάνη φάνηκε να παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα παγκρεατίτιδας και αμυλασαιμίας/λιπασαιμίας σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21 έναντι 12%), αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε κάθε περίπτωση, το αποτέλεσμα αυτό δεν πιστοποιεί κάποια αρνητική επίδραση της Λοσαρτάνης αλλά εγείρει ερωτήματα, ιδιαίτερα αν ειδωθεί στο ίδιο πλαίσιο με τις υπόλοιπες μελέτες.

Είναι δύσκολο να συνδέσει κανείς τον επιβεβαιωμένο κίνδυνο πρόκλησης παγκρεατίτιδας από τα φάρμακα κατηγοριών I και II με την αύξηση του κινδύνου πρόκλησης μετά από ERCP παγκρεατίτιδας. Η ταξινόμηση κατά Badalov et al. αφορά τη συσχέτιση φαρμάκων με επεισόδια φαρμακευτικής παγκρεατίτιδας και όχι παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Εξάλλου, δεν υπάρχουν δεδομένα ταξινόμησης φαρμάκων βάσει του μεγέθους της επίδρασής τους στο πάγκρεας και φυσικά κανείς δεν μπορεί να υποστηρίξει ότι η ταξινόμηση Badalov et al. περιλαμβάνει όλα τα σχετιζόμενα με φαρμακευτική παγκρεατίτιδα φάρμακα. Οι περισσότερες περιπτώσεις φαρμακευτικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδας, τόσο γενικά όσο και ειδικά στα

συγκεκριμένα σκευάσματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως, είναι ιδιοσυγκρασιακής αιτιολογίας, παρά δοσοεξαρτώμενης^{165, 248-251} και η ακριβής επίδραση των φαρμάκων στον παγκρεατικό ιστό δεν είναι γνωστή. Πέραν αυτού, δεν είναι σαφές αν η οξεία παγκρεατίτιδα είναι ο μόνος τρόπος εκδήλωσης «παγκρεατοτοξικότητας». Οι Biour et al.²⁴⁵ περιγράφουν ένα φάσμα εργαστηριακών ανωμαλιών και κλινικών εκδηλώσεων ως επακόλουθο χρήσης φαρμάκων, όπως άνοδος αμυλάσης λιγότερο από 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού χωρίς άλγος, άνοδος μικρότερη από 2 φορές με συνοδό άλγος, άνοδος πάνω από 3 φορές χωρίς άλγος και άνοδος πάνω από 2 φορές με άλγος. Δεν είναι σαφές το κατά πόσον όλες αυτές οι κατηγορίες εκφράζουν αληθή παγκρεατική βλάβη, εκτός φυσικά από τις περιπτώσεις τεκμηριωμένης κλινικοεργαστηριακά και απεικονιστικά οξείας παγκρεατίτιδας. Η ύπαρξη, πάντως, ποικιλίας επιδράσεων των διαφόρων φαρμάκων στο πάγκρεας αφήνει ανοιχτό το ενδεχόμενο ύπαρξης και άλλων, άγνωστων μέχρι τώρα, όπως η προτεινόμενη επίδραση στον κίνδυνο παγκρεατίτιδας μετά από ERCP.

Μία εναλλακτική ερμηνεία της προτεινόμενης επίδρασης των φαρμάκων στον κίνδυνο παγκρεατίτιδας, θα ήταν η πιθανότητα να είναι οι παθήσεις για τις οποίες λαμβάνονταν τα φάρμακα αυτά οι πραγματικοί παράγοντες κινδύνου, παρά τα φάρμακα αυτά καθαυτά. Το ενδεχόμενο αυτό δε φαίνεται να έχει βάση, τη στιγμή που περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς λάμβαναν φάρμακα που δεν ανήκαν στις κατηγορίες I και II κατά Badalon et al., αλλά για παρόμοιες ενδείξεις, όπως υπέρταση ή γαστροπροστασία. Έτσι, η ένδειξη συνταγογράφησης των υπό μελέτη σκευασμάτων δε φαίνεται να είχε κάποιο ρόλο στο αποτέλεσμα.

Συνολικά, οι 3 παράγοντες κινδύνου που εντοπίστηκαν φαίνεται να αυξάνουν σημαντικά ο καθένας ξεχωριστά τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας. Οι συνδυασμοί τους φαίνεται να είχαν συνεργική δράση. Χαρακτηριστικά, από τους 10 ασθενείς όπου υπήρξαν πολλαπλές εισοδοί οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο, ενώ λάμβαναν φάρμακα κατηγορίας I και II κατά Badalon et al., οι 5 (50%) παρουσίασαν παγκρεατίτιδα.

Ο αριθμός ασθενών που περιλήφθησαν στη μελέτη ήταν μικρός συγκριτικά με προηγούμενες, πολυκεντρικές μελέτες και ως εκ τούτου παράγοντες κινδύνου με μικρή επίδραση (μικρό OR) πιθανόν να μην εντοπίστηκαν λόγω έλλειψης στατιστικής ισχύος. Αυτό ίσως εξηγεί και την μη επιβεβαίωση ορισμένων θεωρούμενων ως

βέβαιων παραγόντων κινδύνου. Εξάλλου, η τιμή του συντελεστή R^2 (0,213) υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συντελούν στο αποτέλεσμα, δηλαδή την εμφάνιση παγκρεατίτιδας.

7.2.2 Αιμορραγία

Η επίπτωση της αιμορραγίας (2,2%) ήταν εντός των αναμενόμενων τιμών βάσει βιβλιογραφίας^{89, 146, 233, 234}. Ο αριθμός των περιστατικών ήταν πολύ μικρός για να επιτρέψουν κάποια πολυπαραγοντική ανάλυση, ενώ η μονοπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετά από διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Η χορήγηση ηπαρίνης XMB δεν αύξησε τον κίνδυνο αιμορραγίας, όμως στοιχεία σχετικά με την επίδραση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων δεν ήταν δυνατό να εξαχθούν διότι κατά κανόνα αυτά διακόπτονταν προ της ERCP. Όπως ήταν αναμενόμενο, όλες οι περιπτώσεις αιμορραγίας αφορούσαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε σφιγκτηροτομή. Η σχετική αύξηση (προ διόρθωσης Bonferroni) της συχνότητας αιμορραγίας που παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις χοληδοχολιθίασης και αφαίρεσης λίθου, αντανακλά πιθανότατα το γεγονός ότι σε αυτούς τους ασθενείς επιδιώκεται ως επί το πλείστον η διενέργεια σφιγκτηροτομής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι η επέκταση προηγηθείσας σφιγκτηροτομής φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και η διαφορά των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,008$) προ διόρθωσης κατά Bonferroni. Στη βιβλιογραφία υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το θέμα^{252, 253}.

7.2.3 Χολαγγειίτιδα

Χολαγγειίτιδα επιπλέκει 0,7% έως 1,6% των ERCP^{84, 89, 90, 233}. Η επίπτωση στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν απόλυτα συμβατή με τις τιμές αυτές. Ο πολύ μικρός αριθμός ασθενών (5) που εμφάνισαν την επιπλοκή, δεν επέτρεψε τον έλεγχο των διαφόρων προτεινόμενων παραγόντων κινδύνου. Παρόλα αυτά, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι κανένας ασθενής με χοληδοχολιθίαση δεν παρουσίασε αυτή την επιπλοκή. Οι 3 από τους 5 ασθενείς με χολαγγειίτιδα έπασχαν από καρκίνο φύματος, παγκρέατος ή χοληφόρων. Επίσης, κανένα περιστατικό όπου δεν επετεύχθη σκιαγράφιση του χοληδόχου πόρου δεν επεπλάκη με χολαγγειίτιδα, γεγονός που

πιθανότατα αντικατοπτρίζει τη σημασία της μεταφοράς μικροβίων κατά την εισαγωγή ενδοσκοπικών εξαρτημάτων και έγχυση σκιαγραφικών στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης χολαγγειίτιδας μετά από ERCP.

7.3. Έγκαιρη διάγνωση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP

Η υπεραμυλασαιμία μετά την ERCP είναι ιδιαίτερα συνήθης και αγγίζει το 70% των περιπτώσεων²⁵⁴, το οποίο επιβεβαιώθηκε στην παρούσα σειρά ασθενών, όπου το 64,1% παρουσίασαν αμυλάση >90 U/L στις 6 ώρες μετά την ERCP. Η εύρεση τις βέλτιστης τιμής κατωφλίου βασίστηκε στην καμπύλη ROC με στόχο τη μεγιστοποίηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 6.12, η αμυλάση έχει εξαιρετική NPV ακόμα και στην υψηλότερη τιμή κατωφλίου που χρησιμοποιήθηκε (171 U/L). Με βάση την τιμή αυτή έχουμε βέλτιστη ειδικότητα χωρίς να χάνουμε σε ευαισθησία σε σχέση με την προτεινόμενη από την ESGE τιμή του 1,5 ULN (135 U/L). Αν υιοθετηθεί η υψηλότερη τιμή (171 U/ml) μπορεί να εξέλθουν περισσότεροι ασθενείς (62,4% έναντι 54,4%) σε σχέση με τις 135 U/ml, με ίδιο ποσοστό λανθασμένων εξιτηρίων (7,1%). Βέβαια, θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι οδηγίες της ESGE αφορούν ασθενείς με κοιλιακό άλγος μετά την ERCP και σε αυτούς συστήνεται η εφαρμογή του ορίου 1,5 ULN. Οι υπολογισμοί στην παρούσα μελέτη αφορούν δεδομένα από το σύνολο των ασθενών και ίσως εκεί οφείλεται και η μικρή διαφορά που παρατηρήθηκε ως προς τη βέλτιστη τιμή κατωφλίου. Πέραν τούτου, πριν την υιοθέτηση μιας τιμής κατωφλίου ως προγνωστικού δείκτη, θα πρέπει να γίνει εσωτερική και εξωτερική επικύρωσή (internal/external validation) της για να επιβεβαιωθεί η αξιοπιστία της και δυνατότητα γενίκευσης της εφαρμογής της²⁵⁵.

7.4. Πορεία προσκολλητικών μορίων και κυτταροκινών

Η μέτρηση των κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων έγινε στους 28 ασθενείς που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα (ασθενείς) και σε 28 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ERCP χωρίς να υποστούν παγκρεατίτιδα (μάρτυρες). Η επιλογή των δεύτερων έγινε με τη χρήση αλγόριθμου που περιγράφηκε προηγουμένως. Σε όλες τις περιπτώσεις οι μετρήσεις αφορούσαν και τις 3 χρονικές στιγμές δειγματοληψίας. Η σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών ασθενών και μαρτύρων δεν ανέδειξε διαφορές, κάτι αναμενόμενο εφόσον η ηλικία και το φύλο ήταν οι μεταβλητές που

λήφθηκαν υπόψιν για την επιλογή των μαρτύρων, ενώ κατά τα άλλα η επιλογή τους ήταν καθαρά τυχαioποιημένη. Η ομοιότητα αυτή στα γενικά χαρακτηριστικά και τη CRP είναι μια σημαντική προϋπόθεση στις περαιτέρω συγκρίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.

Η μελέτη πολλών βιομορίων ταυτόχρονα είναι πολύ σημαντικό βήμα στην κατανόηση πολύπλοκων μηχανισμών και αυτό επιδιώχθηκε με τη χρήση τεχνικών όπως η κυτταρομετρία με τη χρήση μικροσφαιριδίων. Εκτός όμως από τα προφανή πλεονεκτήματα, η εφαρμογή της κάθε στατιστικής δοκιμασίας 16 φορές, όσες και τα βιομόρια που μελετήθηκαν, ενέχει τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Για μια τιμή $p=0,05$, ο κίνδυνος αυτός ήταν 5% για κάθε βιομόριο και επομένως ήταν απαραίτητη η εφαρμογή διόρθωσης κατά Bonferroni πολλαπλασιάζοντας την τιμή p της κάθε στατιστικής δοκιμασίας με το 16 για να εξαχθεί η εκάστοτε τελική τιμή, όπως καταγράφεται στον πίνακα 6.14. Η αυστηρή αυτή διόρθωση ήταν απαραίτητη για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων αλλά είχε ως αποτέλεσμα να γίνει εξαιρετικά δυσχερής η επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

Σε ένα σημαντικό ποσοστό δειγμάτων, ορισμένες κυτταροκίνες ήταν μη ανιχνεύσιμες. Αυτό δεν είναι ασύνηθες στη βιβλιογραφία²⁵⁶⁻²⁵⁸, χωρίς να είναι σαφές αν οφείλεται σε αληθή μη έκκρισή τους εν τη απουσία φλεγμονής ή αν απλά οι διαθέσιμες μέθοδοι δεν έχουν την απαιτούμενη ευαισθησία. Οι τιμές των συγκεντρώσεων των κυτταροκινών αυτών δεν τέθηκαν στο μηδέν ούτε αφαιρέθηκαν από την ανάλυση, αλλά ακολουθώντας μια συνήθη εργαστηριακή πρακτική αντικαταστάθηκαν με το μισό του εκάστοτε για κάθε κυτταροκίνη κατώτερου ορίου ανίχνευσης. Η συγκεκριμένη πρακτική έχει συγκεκριμένους περιορισμούς και ίσως υπάρχουν πιο δόκιμες μέθοδοι για μεγάλους αριθμούς δειγμάτων που ακολουθούν κανονική κατανομή²⁵⁹. Για μικρούς σχετικά πληθυσμούς που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, χρήση μη παραμετρικών μεθόδων είναι προτιμητέα.

Αναφορικά με τη μελέτη των μεταβολών στα επίπεδα των κυτταροκινών μετά την ERCP, η παρούσα μελέτη ήταν η μεγαλύτερη από πλευράς αριθμού ασθενών με παγκρεατίτιδα μετά από ERCP. Επίσης ήταν η πρώτη που ασχολήθηκε με τα επίπεδα των προσκολλητικών μορίων σε αυτό το πλαίσιο.

Η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών και μαρτύρων αφορούσε στα επίπεδα της IL-1β πριν την ERCP. Οι μάρτυρες βρέθηκαν να έχουν σημαντικά

υψηλότερα επίπεδα πριν την επέμβαση, ενώ στη συνέχεια η διαφορά αυτή εξαφανίστηκε και τα επίπεδα της IL-1β παρέμειναν χαμηλά και εν πολλοίς μη ανιχνεύσιμα στις 6 και 24 ώρες και στις 2 ομάδες. Με δεδομένο ότι οι 2 ομάδες ήταν όμοιες από όλες τις απόψεις, η διαφορά αυτή είναι δύσκολο να εξηγηθεί. Η IL-1β είναι μια ισχυρή προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη²⁶⁰ και η ακριβής σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής. Σε κάθε περίπτωση αποτελεί αντικείμενο που θα άξιζε να μελετηθεί περαιτέρω σε μελλοντικές έρευνες αφού δυνητικά μπορεί να αποτελεί παράμετρο σχετιζόμενη με την εμφάνιση παγκρεατίτιδας μετά από ERCP.

Λίγες σχετικά μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις μεταβολές των κυτταροκινών τις πρώτες ώρες της παγκρεατίτιδας μετά από ERCP. Οι Messmann et al.²⁰⁷ περιέγραψαν αύξηση των επιπέδων της IL-6, με κορύφωση στις 24 ώρες μετά την επέμβαση στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, καθώς και αύξηση των επιπέδων της IL-8 με κορύφωση στις 12 ώρες, στην ίδια ομάδα ασθενών. Η ίδια ερευνητική ομάδα δεν κατέγραψε μεταβολές στα επίπεδα IL-1β και TNF-α²⁰⁸. Οι Kilciler et al.²⁰⁶ συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς παγκρεατίτιδα μετά από ERCP περιέγραψαν αύξηση των επιπέδων IL-6 στις 24 ώρες μετά την επέμβαση, ελάττωση της IL-4 στις 24 ώρες και αύξηση του TNF-α στις 12 ώρες, στην ομάδα των ασθενών με παγκρεατίτιδα, ενώ δεν παρατήρησαν μεταβολές στα επίπεδα της IL-2. Οι Oezcuenuemz-Porsch et al.²⁰⁹ επίσης παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της IL-6 ήδη από τις 6 ώρες μετά την ERCP στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, με κορύφωση στις 48 ώρες μετά την επέμβαση. Επίσης, παρατήρησαν αύξηση της IL-10 στις ίδιες χρονικές στιγμές, με μεγάλες όμως αποκλίσεις όσον αφορά την πορεία του μορίου στον κάθε ασθενή. Στη μελέτη αυτή δεν έγινε καμία σύγκριση με ασθενείς χωρίς παγκρεατίτιδα. Τέλος, οι Chen et al.²⁰⁵ ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 και IL-10 στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, στις 8 και 24 ώρες μετά την επέμβαση. Συνολικά, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν σε ότι αφορά την αύξηση των επιπέδων της IL-6 στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία για τις υπόλοιπες κυτταροκίνες που μελετήθηκαν. Σε ότι αφορά στα προσκολλητικά μόρια, μελέτες στην μετά από ERCP παγκρεατίτιδα δεν υπάρχουν. Μελέτες αναφορικά με τα πρώιμα στάδια της οξείας παγκρεατίτιδας σε πειραματόζωα ανέδειξαν μια αρχική αύξηση της έκφρασης της P-selectin και του ICAM-1 στον παγκρεατικό ιστό, με ακόλουθη ελάττωση της έκφρασης της P-selectin και διατήρηση της έκφρασης του ICAM-1. Μικρή αύξηση παρουσίασε η E-selectin στις 24 ώρες^{261, 262}. Τα

αποτελέσματα αυτά αφορούν σε έκφραση των μορίων αυτών στον παγκρεατικό ιστό όπου μελετώνται με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας. Το κατά πόσο συμβαδίζουν με τα επίπεδα των αντίστοιχων διαλυτών μορίων δεν είναι σαφές.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν συμβατά με αυτά των προαναφερθεισών μελετών σε ότι αφορά την αύξηση των επιπέδων της IL-6 στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα αφού η διαφορά μεταξύ βασικής μέτρησης και 6 ωρών μετά την ERCP ήταν στατιστικά σημαντική. Παρόλα αυτά, η διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στις 6 και 24 ώρες δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αξίζει, πάντως, να σημειωθεί ότι όσον αφορά στη σύγκριση στις 24 ώρες η διαφορά έχασε τη στατιστική σημαντικότητα μόνο μετά από την αυστηρή διόρθωση κατά Bonferroni. Η απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών αφορά σε όλα τα υπό μελέτη βιομόρια μετά την ERCP. Αν και διαφορές παρατηρήθηκαν μέσα στην κάθε ομάδα ασθενών μεταξύ των 3 χρονικών στιγμών στα επίπεδα της sP-selectin, αυτές ήταν όμοιες τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες. Η αύξηση που παρατηρήθηκε στα επίπεδα της sE-selectin στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα μεταξύ 6 και 24 ωρών ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανόν γιατί παρατηρήθηκε το σύνολο των ασθενών, αλλά κλινικά έχει αμφίβολη σημασία αφού η απόλυτη μεταβολή ήταν ελάχιστη.

Όπως και κάθε επιστημονική εργασία, η μελέτη αυτή δεν είναι δυνατό να καλύψει όλα τα πιθανά ερωτήματα και σίγουρα υπάρχουν αδύνατα σημεία που πρέπει να επισημανθούν, προκειμένου να καταστεί πληρέστερη η κατανόηση των πορισμάτων της. Πρώτον, όπως συμβαίνει και στις περισσότερες μελέτες περί την παγκρεατίτιδα μετά από ERCP, οι περισσότερες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας ήταν ήπιες. Μόνο 3 ασθενείς παρουσίασαν σοβαρά επεισόδια. Επομένως, μεταβολές στα επίπεδα των βιομορίων που θα ήταν εμφανείς μόνο σε σοβαρές περιπτώσεις δεν ήταν δυνατό να εντοπιστούν. Ανεξάρτητα από το ότι είναι η μεγαλύτερη μελέτη στον τομέα της, όσον αφορά στον αριθμό των ασθενών με παγκρεατίτιδα, δεν παύει να είναι μια μελέτη που διενεργήθηκε σε ένα και μόνο κέντρο. Μικρού ή και μεσαίου εύρους μεταβολές στα επίπεδα των βιομορίων θα μπορούσαν να διαλάθουν της ανίχνευσης. Παρόλα αυτά, σημαντικές μεταβολές είναι απίθανο να μην ανιχνεύτηκαν. Ένα άλλο σημείο που θα πρέπει να επισημανθεί, είναι το ότι μόνο διαλυτές μορφές των διαφόρων βιομορίων μελετήθηκαν. Οι συγκεντρώσεις των μορίων αυτών σε επίπεδο ιστού μπορεί να διαφέρει σε σχέση με τις συγκεντρώσεις στο αίμα και

επομένως η παθοφυσιολογία της παγκρεατίτιδας, όπως άλλωστε και των περισσότερων παθήσεων, δεν είναι δυνατό να μελετηθεί πλήρως βασισμένη αποκλειστικά σε δείγματα αίματος. Ειδικότερα, οι διαλυτές μορφές των προσκολλητικών μορίων είναι πιθανό να έχουν διαφορετικές δράσεις από τις προσδεμένες σε κυτταρικές μεμβράνες μορφές. Ανεξάρτητα με αυτά, πάντως, η λήψη ανθρώπινου παγκρεατικού ιστού είναι ιδιαίτερα δυσχερής και επομένως η εξάρτηση σε μεγάλο βαθμό από δείγματα αίματος στη μελέτη των παγκρεατικών παθήσεων είναι μάλλον μονόδρομος.

Εν κατακλείδι, λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες επιφυλάξεις, με την εξαίρεση της IL-6 και σε μικρότερο βαθμό της sE-selectin, οι κυτταροκίνες και τα προσκολλητικά μόρια που μελετήθηκαν δε φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές στις περιπτώσεις ασθενών με παγκρεατίτιδα μετά από ERCP, ή οι μεταβολές δεν είναι σημαντικά διαφορετικές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, όπως την περίπτωση της sP-selectin. Οι όποιες διαφορές παρατηρήθηκαν συγκριτικά με προηγούμενες μελέτες πιθανόν να οφείλονται σε διαφορές όσον αφορά τις ενδείξεις των ERCP, τη βαρύτητα της παγκρεατίτιδας, αλλά και τις εργαστηριακές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ERCP έχει βασικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ήπατος, των χοληφόρων και του παγκρέατος. Είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική αλλά παρά τις σημαντικές τεχνικές προόδους που επιτεύχθηκαν σε σχέση με την ασφάλειά της, παραμένει η ενδοσκοπική τεχνική με τη μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών. Η κύρια επιπλοκή είναι η παγκρεατίτιδα. Η χρήση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας ως μοντέλου μελέτης της οξείας παγκρεατίτιδας στον άνθρωπο είναι ελκυστική αφού επιτρέπει τη μελέτη της πρώιμης φάσης των φαινομένων που λαμβάνουν χώρα σε ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας.

Η ερευνητική αυτή προσπάθεια είχε δύο στόχους. Πρώτον τη διερεύνηση της συχνότητας των διαφόρων επιπλοκών στον υπό μελέτη πληθυσμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε ERCP και την εκτίμηση του ρόλου γνωστών παραγόντων κινδύνου για τις διάφορες επιπλοκές. Παράλληλα ερευνήθηκε ο ρόλος άλλων παραγόντων στην αύξηση του κινδύνου επιπλοκών. Έμφαση δόθηκε στο ρόλο των φαρμάκων των σχετιζόμενων με πρόκληση οξείας παγκρεατίτιδας ως πιθανών παραγόντων κινδύνου για μετά από ERCP παγκρεατίτιδα. Ο δεύτερος στόχος της έρευνας αυτής ήταν η μελέτη των πρώιμων μεταβολών στα επίπεδα ορού των κυτταροκινών IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , TNF- β , IL-17A, IL-22, και των διαλυτών προσκολλητικών μορίων (s) P-Selectin, sE-Selectin και sICAM-1 στην μετά από ERCP παγκρεατίτιδα.

Η μελέτη των ERCP ήταν προοπτική και έγινε καταγραφή μιας σειράς χαρακτηριστικών ασθενών όπως επίσης και τεχνικών λεπτομερειών, παρεμβάσεων και φαρμάκων που χορηγήθηκαν. Όλες οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν καταγράφηκαν όπως και η βαρύτητά τους. Η συσχέτιση του κάθε δυνητικού παράγοντα κινδύνου με τις επιμέρους επιπλοκές ερευνήθηκε με τη χρήση μονοπαραγοντικών στατιστικών δοκιμασιών. Όσες συσχετίσεις βρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια στατιστικής σημαντικότητας εισήχθησαν σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης για να εντοπιστούν αυτοί που σχετίζονταν ανεξάρτητα με την υπό μελέτη επιπλοκή.

Για το δεύτερο σκέλος της μελέτης, δείγματα αίματος ελήφθησαν από όλους τους ασθενείς πριν την ERCP καθώς και 6 και 24 ώρες μετά την επέμβαση. Συνήθεις

εργαστηριακές εξετάσεις διενεργήθηκαν όπως αμυλάση, AST, ALT, Bilirubin, ALP και γGT, ενώ δείγματα ορού κρατήθηκαν σε βαθειά κατάψυξη για περαιτέρω μελέτη. Αξιολογήθηκε επιπλέον η χρησιμότητα των διαφόρων συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων ως προς την πρόγνωση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας . Τα κατεψυγμένα δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων που αναφέρθηκαν. Τα προσκολλητικά μόρια μετρήθηκαν με τη χρήση της τεχνικής ELISA ενώ οι κυτταροκίνες με κυτταρομετρίας ροής χρησιμοποιώντας μικροσφαιρίδια του συστήματος FlowCytomix. Λόγω περιορισμών από οικονομοτεχνικής πλευράς, η μελέτη όλων των δειγμάτων ήταν αδύνατη. Όλα τα δείγματα ασθενών με παγκρεατίτιδα μελετήθηκαν και για κάθε ένα από αυτούς τους ασθενείς, ένας άλλος ασθενής που δεν παρουσίασε παγκρεατίτιδα, επιλέχθηκε ως μάρτυρας. Οι μάρτυρες αυτοί επιλέχθηκαν τυχαία με τη χρήση ειδικού αλγόριθμου έτσι ώστε να ταιριάζουν με τους αντίστοιχους ασθενείς ως προς την ηλικία, το φύλο και την περίοδο διενέργειας της ERCP.

Συνολικά μελετήθηκαν 318 ERCP. Παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε σε 28 (8.8%), αιμορραγία σε 7(2,2%) και χολαγγειίτιδα σε 5 (1,6%). Σε σχέση με την παγκρεατίτιδα, 4 παράγοντες κινδύνου ήταν στατιστικά σημαντικοί στη μονοπαραγοντική ανάλυση (χοληδοχολιθίαση ως ένδειξη ERCP, εξαγωγή λίθου, χρήση φαρμάκων κατηγορίας I ή II κατά Badalov et al. και πολλαπλές εισοδοί (>1) του οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο. Οι πιθανοί αυτοί παράγοντες κινδύνου εισήχθησαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση και από αυτούς οι 3 τελευταίοι βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση μετά από ERCP παγκρεατίτιδας. Ειδικότερα, η χρήση φαρμάκων κατηγορίας I ή II και οι πολλαπλές εισοδοί οδηγού σύρματος στον παγκρεατικό πόρο σχετίζονταν με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας (OR: 4,39, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 1,70-5,47, p=0,003 και OR: 5,00, 95% CI: 1,97-12,81, p=0,001 αντίστοιχα), ενώ η εξαγωγή λίθων σχετιζόταν με ελάττωση του κινδύνου (OR: 0,12, CI: 0,05-0,32, p<0,001). Σε ότι αφορά στην εμφάνιση αιμορραγίας και χολαγγειίτιδας, τα περιστατικά ήταν πολύ λίγα για να γίνει χρήση πολυπαραγοντικού μοντέλου. Ορισμένες παράμετροι βρέθηκαν να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας αλλά κανένας από αυτούς δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντικός μετά από διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Κανείς παράγοντας κινδύνου δεν εντοπίστηκε σχετικά με την εμφάνιση χολαγγειίτιδας.

Η αμυλάση ήταν η μόνη από τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις που φάνηκε χρήσιμη όσον αφορά στην πρόγνωση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας στις 6 ώρες μετά την επέμβαση. Η τιμή 171 U/L ήταν η ιδανική τιμή κατωφλίου παρουσιάζοντας ευαισθησία 92.9%, ειδικότητα 62.4%, θετική προγνωστική αξία 19.4% και αρνητική προγνωστική αξία 98.9%.

Με την εξαίρεση των υψηλότερων επιπέδων IL-1β που παρατηρήθηκαν στους μάρτυρες προ της ERCP, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων μετά από διόρθωση κατά Bonferroni. Αύξηση παρατηρήθηκε στα επίπεδα της IL-6 μεταξύ της προ ERCP μέτρησης και της μέτρησης στις 6 ώρες μετά, μόνο στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα (διορθωμένη τιμή $p=0,016$). Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική πτώση των επιπέδων της sP-selectin στις 6 και 24 ώρες συγκριτικά με τα προ ERCP επίπεδα, τόσο στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα (διορθωμένη τιμή $p=0.008$ και $0,016$), όσο και στους μάρτυρες ($0,01$ και $0,048$ αντίστοιχα). Μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της sE-selectin στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε μεταξύ 6 και 24 ωρών μετά την επέμβαση (διορθωμένη τιμή $p=0,03$)

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την αύξηση του κινδύνου πρόκλησης μετά από ERCP παγκρεατίτιδας που επιφέρουν οι πολλαπλές εισοδοί του οδηγού σύρματος εντός του παγκρεατικού πόρου και επίσης εντόπισε αύξηση του κινδύνου πρόκλησης της επιπλοκής αυτής σχετιζόμενη με τη χρήση φαρμάκων που ανήκουν στις κατηγορίες I ή II της ταξινόμησης Badalon et al. Η αφαίρεση λίθων από το χοληδόχο πόρο είχε προστατευτική επίδραση, ελαττώνοντας τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας. Επιβεβαιώθηκε η χρησιμότητα της αμυλάσης ως δείκτη για την πρόγνωση της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στον αποκλεισμό της επιπλοκής με σημαντική αξιοπιστία, επιτρέποντας έτσι τη γρήγορη έξοδο από το νοσοκομείο σημαντικού ποσοστού ασθενών. Με την εξαίρεση της IL-6 και σε μικρότερο βαθμό της sE-selectin οι οποίες φαίνεται να αυξάνουν στους ασθενείς με παγκρεατίτιδα, τα υπόλοιπα βιομόρια δε φάνηκε να μεταβάλλονται σημαντικά στα πρώιμα στάδια της μετά από ERCP παγκρεατίτιδας ή η μεταβολή τους δε διέφερε μεταξύ ασθενών με παγκρεατίτιδα και μαρτύρων (sP-selectin). Συνολικά, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά διαφορές στα επίπεδα των διαφόρων βιομορίων μεταξύ ασθενών με παγκρεατίτιδα και μαρτύρων μετά τη διενέργεια ERCP.

SUMMARY

ERCP has a crucial role in the management of hepatobiliary and pancreatic diseases. It is a widely implemented technique, yet, despite the significant technical progress achieved with regards to its safety, it remains the endoscopic technique carrying the highest complication rates. The main complication of ERCP is pancreatitis. This makes post-ERCP pancreatitis an appealing model of pancreatitis in humans, since it enables the study of the early phases of all the phenomena taking place in an acute pancreatitis attack.

This research effort had a dual objective. The first was to investigate the incidence of complications in our study population of patients having ERCP and assess the role of known risk factors for the various complications. Concurrently, the role of other factors in increasing the risk of complications was investigated. Specific attention was paid to the role of medications associated to inducing pancreatitis as potential risk factors for post-ERCP pancreatitis. The second objective of this study was to assess the early changes of soluble IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , TNF- β , IL-17A, IL-22, soluble (s) P-Selectin, sE-Selectin and sICAM-1 in post-ERCP pancreatitis.

This was a prospective study of ERCP procedures and an extensive number of patient characteristics as well as technical details, interventions and medications were documented. All complications were recorded and their severity assessed. The association of each potential risk factor with the various complications was investigated with univariable analyses. Those statistically significant were entered in a multivariable regression model.

For the second part of the study, all patients had blood samples taken prior to the procedure as well as at 6 and 24 hours after ERCP. Those were tested for routine markers like amylase, AST, ALT, Bilirubin, ALP and γ GT and serum samples were also kept in deep freeze for further analysis. The prognostic potential of various routine markers with regards to post-ERCP pancreatitis was assessed. Stored samples were used to measure the levels of the previously mentioned biomolecules. In particular, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure adhesion molecules and flow cytometry using the FlowCytomix system was used to

measure the various cytokines. Due to logistics restrictions, not all of the available samples were measured. All samples from patients with pancreatitis were measured and for each of those patients, another patient having ERCP but without post-ERCP pancreatitis was used as control. Those controls were randomly chosen and matched for age, gender and approximate period in which the procedure took place, using a predefined algorithm.

A total of 318 ERCP procedures were studied. Pancreatitis occurred in 28 (8.8%) of them while haemorrhage in 7 (2.2%) and cholangitis in 5 (1.6%). With regards to pancreatitis, 4 factors were found to be statistically significant in the univariable analysis (choledocholithiasis as an indication for ERCP, stone extraction, use of medication belonging to classes I or II of the Badalov et al. classification and multiple insertions of the guidewire in the pancreatic duct). Those potential risk factors were entered in the multivariable analysis and of those, the latter 3 were found to be independently associated with the development of post-ERCP pancreatitis. In detail, the use of class I or II medications and multiple insertions (>1) of guide wire in the pancreatic duct were associated with an increase of the risk for post-ERCP pancreatitis (OR: 4.39, 95% confidence interval (CI): 1.70-5.47, p=0.003 and OR: 5.00, 95% CI: 1.97-12.81, p=0.001 respectively), while stone extraction was associated with a decrease of the risk (OR: 0.12, CI: 0.05-0.32, p<0.001). With regards to haemorrhage and cholangitis, there were too few cases to construct a multivariable model. Certain factors were found to increase the risk of haemorrhage but none of them remained statistically significant after Bonferroni correction. No risk factors were found regarding cholangitis.

Amylase was the only routine marker found to be useful with regards to post-ERCP pancreatitis prognosis at 6 hours after the procedure. A level of 171 U/L was found to be the optimal cut off having a sensitivity of 92.9%, specificity of 62.4%, positive predictive value of 19.4% and negative predictive value of 98.9%.

Except for significantly higher IL-1 β levels in controls at baseline, no significant differences were observed between cases and controls after Bonferroni corrections. An increase in IL-6 was noted between baseline and 6h in cases alone (corrected p=0.016). There was a significant fall in sP-selectin levels at 6 and 24 hours compared to baseline in all patients (corrected p=0.008 and 0.016 for cases and

0.016 and 0.048 for controls respectively). A small, but statistically significant increase of sE-selectin in cases was observed between 6 and 24 hours post-ERCP (corrected $p=0.03$).

This study confirmed the increased risk of post-ERCP pancreatitis carried by multiple guidewire insertions in the pancreatic duct and also detected an increased risk for the same complication related to the use of medications included in classes I or II of the Badalov et al. classification. The removal of bile-duct stones had a protective effect with regards to post-ERCP pancreatitis. Amylase confirmed to be a useful marker in early detection of post-ERCP pancreatitis and is particularly effective in ruling out the complication with significant confidence, thus enabling early discharge of a significant proportion of patients. With the exception of IL-6 and to a lesser degree sE-selectin, which both appear to increase in patients with post-ERCP pancreatitis, the remaining biomolecules did not seem to change significantly at the early stages of post-ERCP pancreatitis or their change was not different between cases and controls (sP-selectin). Overall, no differences in the levels of the biomolecules studied were detected between cases and controls after ERCP.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167(5):752-756.
2. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974;20(4):148-151.
3. Adler DG, Baron TH, Davila RE et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;62(1):1-8.
4. Kozarek R, Kodama T, Tatsumi Y. Direct cholangioscopy and pancreatoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13(4):593-607, viii.
5. Wood T, Macfadyen BV, Jr. Diagnostic and therapeutic choledochoscopy. *Semin Laparosc Surg* 2000;7(4):288-294.
6. Williamson JB, Draganov PV. The usefulness of SpyGlass choledochoscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14(6):534-541.
7. Atia GN, Brown RD, Alrashid A et al. The role of pancreatoscopy in the preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(2):175-179.
8. Yamao K, Ohashi K, Nakamura T et al. Efficacy of peroral pancreatoscopy in the diagnosis of pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc* 2003;57(2):205-209.
9. Krystallis C, Masterton GS, Hayes PC et al. Update of endoscopy in liver disease: more than just treating varices. *World J Gastroenterol* 2012;18(5):401-411.
10. Bailey AA, Bourke MJ, Williams SJ et al. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2008;40(4):296-301.

11. Deng DH, Zuo HM, Wang JF et al. New precut sphincterotomy for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in difficult biliary duct cannulation. *World J Gastroenterol* 2007;13(32):4385-4390.
12. Artifon EL, Sakai P, Ishioka S et al. Suprapapillary puncture of the common bile duct for selective biliary access: a novel technique (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007;65(1):124-131.
13. Testoni PA, Testoni S, Giussani A. Difficult biliary cannulation during ERCP: how to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2011;43(8):596-603.
14. Goff JS. Long-term experience with the transpancreatic sphincter pre-cut approach to biliary sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5):642-645.
15. Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D et al. Case series of transpancreatic septotomy as precutting technique for difficult bile duct cannulation. *Endoscopy* 2007;39(9):802-806.
16. 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. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1455-1460.
17. Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004;127(5):1291-1299.
18. Leung JW, Tu R. Mechanical lithotripsy for large bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2004;59(6):688-690.
19. Leung JW, Cotton PB. Endoscopic nasobiliary catheter drainage in biliary and pancreatic disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86(4):389-394.
20. Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S170-S174.

21. Judah JR, Draganov PV. Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterol* 2007;13(26):3531-3539.
22. Shanbhogue AK, Tirumani SH, Prasad SR et al.. Benign biliary strictures: a current comprehensive clinical and imaging review. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):W295-W306.
23. Costamagna G, Shah SK, Tringali A. Current management of postoperative complications and benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13(4):635-48, ix.
24. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy* 2006;38(3):254-259.
25. Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ et al. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):273-285.
26. Tsuyuguchi T, Takada T, Miyazaki M et al. Stenting and interventional radiology for obstructive jaundice in patients with unresectable biliary tract carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(1):69-73.
27. Baerlocher MO, Asch MR, Dixon P et al. Interdisciplinary Canadian guidelines on the use of metal stents in the gastrointestinal tract for oncological indications. *Can Assoc Radiol J* 2008;59(3):107-122.
28. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998;47(5):354-362.
29. Born P, Rosch T, Bruhl K et al. Long-term outcome in patients with advanced hilar bile duct tumors undergoing palliative endoscopic or percutaneous drainage. *Z Gastroenterol* 2000;38(6):483-489.
30. Bulajic M, Panic N, Radunovic M et al. Clinical outcome in patients with hilar malignant strictures type II Bismuth-Corlette treated by minimally invasive

- unilateral versus bilateral endoscopic biliary drainage. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11(2):209-214.
31. Rerknimitr R, Kladcharoen N, Mahachai V et al. Result of endoscopic biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(6):518-523.
 32. Bergman JJ, van den Brink GR, Rauws EA et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1996;38(1):141-147.
 33. De Palma GD, Galloro G, Iuliano G et al. Leaks from laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2002;49(46):924-925.
 34. 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.
 35. Pfau PR, Banerjee S, Barth BA et al. Sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1175-1180.
 36. Di SP, di Mola FF, Buchler MW et al. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *Dig Dis* 2004;22(3):267-272.
 37. Anaparthi R, Pasricha PJ. Pain and chronic pancreatitis: is it the plumbing or the wiring? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(2):101-106.
 38. Lehman GA. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S237-S240.
 39. Binmoeller KF, Jue P, Seifert H et al. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results. *Endoscopy* 1995;27(9):638-644.
 40. Topazian M, Aslanian H, Andersen D. Outcome following endoscopic stenting of pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(10):908-911.

41. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K et al. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):821-826.
42. Lehman GA. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S237-S240.
43. Adamek HE, Jakobs R, Buttmann A et al. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 1999;45(3):402-405.
44. Lin H, Zhan XB, Jin ZD et al. Prognostic Factors for Successful Endoscopic Transpapillary Drainage of Pancreatic Pseudocysts. *Dig Dis Sci* 2013.
45. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE et al. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002;56(1):7-17.
46. Seewald S, Ang TL, Richter H et al. Long-term results after endoscopic drainage and necrosectomy of symptomatic pancreatic fluid collections. *Dig Endosc* 2012;24(1):36-41.
47. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):635-643.
48. Libera ED, Siqueira ES, Morais M et al. Pancreatic pseudocysts transpapillary and transmural drainage. *HPB Surg* 2000;11(5):333-338.
49. Catalano MF, Geenen JE, Schmalz MJ et al. Treatment of pancreatic pseudocysts with ductal communication by transpapillary pancreatic duct endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 1995;42(3):214-218.
50. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. ERCP. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:55-56.
51. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;52(6):831-837.

52. Cockeram A. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guideline for clinical competence in diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Can J Gastroenterol* 1997;11(6):535-538.
53. Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1400-1415.
54. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Suppl 3:iii1-iii9.
55. Cortas GA, Mehta SN, Abraham NS et al. Selective cannulation of the common bile duct: a prospective randomized trial comparing standard catheters with sphincterotomes. *Gastrointest Endosc* 1999;50(6):775-779.
56. Trifan A, Sfarti C, Cretu M et al. Guide-wire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis in patients with choledocholithiasis. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20(2):149-152.
57. Lee TH, Park dH, Park JY et al. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009;69(3 Pt 1):444-449.
58. Bailey AA, Bourke MJ, Williams SJ et al. A prospective randomized trial of cannulation technique in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2008;40(4):296-301.
59. Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J et al. A comparative study of standard ERCP catheter and hydrophilic guide wire in the selective cannulation of the common bile duct. *Endoscopy* 2008;40(4):302-307.
60. Lella F, Bagnolo F, Colombo E et al. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):830-834.

61. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE et al. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102(10):2147-2153.
62. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;70(6):1211-1219.
63. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2343-2350.
64. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P et al. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009662.
65. Siegel JH. Precut papillotomy: a method to improve success of ERCP and papillotomy. *Endoscopy* 1980;12(3):130-133.
66. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. ERCP. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:61.
67. Binmoeller KF, Seifert H, Gerke H et al. Papillary roof incision using the Erlangen-type pre-cut papillotome to achieve selective bile duct cannulation. *Gastrointest Endosc* 1996;44(6):689-695.
68. Jamry A. Comparative analysis of endoscopic precut conventional and needle knife sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2013;19(14):2227-2233.
69. de WA, Seitz U, Zhong Y et al. Primary precutting versus conventional over-the-wire sphincterotomy for bile duct access: a prospective randomized study. *Endoscopy* 2006;38(12):1235-1240.

70. Weber A, Roesch T, Pointner S et al. Transpancreatic precut sphincterotomy for cannulation of inaccessible common bile duct: a safe and successful technique. *Pancreas* 2008;36(2):187-191.
71. Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D et al. Case series of transpancreatic septotomy as precutting technique for difficult bile duct cannulation. *Endoscopy* 2007;39(9):802-806.
72. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U et al. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010;72(6):1175-84, 1184.
73. Glomsaker T, Hoff G, Kvaloy JT et al. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg* 2013;100(3):373-380.
74. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48(1):1-10.
75. Testoni PA, Mariani A, Giussani A et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1753-1761.
76. Vitte RL, Morfisse JJ. Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures performed in general hospitals in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(8-9 Pt 1):740-749.
77. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39(9):793-801.
78. Chatterjee S, Rees C, Dwarakanath AD et al. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography practice in district general hospitals in North East England: a Northern Regional Endoscopy Group (NREG) study. *J R Coll Physicians Edinb* 2011;41(2):109-113.

79. Williams EJ, Ogollah R, Thomas P et al. What predicts failed cannulation and therapy at ERCP? Results of a large-scale multicenter analysis. *Endoscopy* 2012;44(7):674-683.
80. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. ERCP. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:35.
81. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. ERCP. ERCP. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:38-39.
82. DiSario J, Chuttani R, Croffie J et al. Biliary and pancreatic lithotripsy devices. *Gastrointest Endosc* 2007;65(6):750-756.
83. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. ERCP. ERCP. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:40.
84. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1781-1788.
85. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):139-147.
86. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54(4):425-434.
87. Masci E, Toti G, Mariani A et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):417-423.
88. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31(2):125-130.
89. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56(5):652-656.

90. Wang P, Li ZS, Liu F et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(1):31-40.
91. Ferreira MR, Bennett RL, Gilman SC et al. Diffusion of laparoscopic cholecystectomy in the Veterans Affairs health care system, 1991-1995. *Eff Clin Pract* 1999;2(2):49-55.
92. Khuri SF, Daley J, Henderson W et al. Relation of surgical volume to outcome in eight common operations: results from the VA National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 1999;230(3):414-429.
93. Chavalitdhamrong D, Donepudi S, Pu L et al. Uncommon and rarely reported adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc* 2014;26(1):15-22.
94. Cotton PB, Lehman G, Vennes J et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37(3):383-393.
95. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):845-864.
96. Pezzilli R, Romboli E, Campana D et al. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2002;3(6):162-168.
97. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010;42(6):503-515.
98. Anderson MA, Fisher L, Jain R et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012;75(3):467-473.
99. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46(9):799-815.
100. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion* 2007;75(2-3):156-163.
101. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2343-2350.
 102. Wang P, Li ZS, Liu F et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(1):31-40.
 103. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 2010;42(5):381-388.
 104. Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007;66(2):283-290.
 105. George S, Kulkarni AA, Stevens G et al. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis. *Dig Dis Sci* 2004;49(3):503-508.
 106. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion* 2007;75(2-3):156-163.
 107. Singh P, Das A, Isenberg G et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):544-550.
 108. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. ERCP. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:61.

109. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004;59(1):8-14.
110. Sofuni A, Maguchi H, Mukai T et al. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(10):851-858.
111. Das A, Singh P, Sivak MV, Jr et al. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc* 2007;65(7):960-968.
112. Kozarek RA. Pancreatic stents can induce ductal changes consistent with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1990;36(2):93-95.
113. Sherman S, Hawes RH, Savides TJ et al. Stent-induced pancreatic ductal and parenchymal changes: correlation of endoscopic ultrasound with ERCP. *Gastrointest Endosc* 1996;44(3):276-282.
114. Andriulli A, Leandro G, Federici T et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007;65(4):624-632.
115. Omata F, Deshpande G, Tokuda Y et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45(8):885-895.
116. Rudin D, Kiss A, Wetz RV et al. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(7):977-983.
117. Bai Y, Gao J, Zou DW et al. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008;37(3):241-246.

118. Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73(4):700-706.
119. Bai Y, Gao J, Zhang W et al. Meta-analysis: allopurinol in the prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):557-564.
120. Zheng M, Chen Y, Bai J et al. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2008;37(3):247-253.
121. Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D et al. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2008;8(4-5):504-509.
122. Sherman S, Cheng CL, Costamagna G et al. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. *Pancreas* 2009;38(3):267-274.
123. Li S, Cao G, Chen X et al. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):477-481.
124. Murray B, Carter R, Imrie C et al. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003;124(7):1786-1791.
125. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):978-983.
126. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366(15):1414-1422.

127. Kapetanios D, Kokozidis G, Christodoulou D et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007;66(3):513-518.
128. Sherman S, Alazmi WM, Lehman GA et al. Evaluation of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2009;69(3 Pt 1):462-472.
129. Gorelick A, Barnett J, Chey W et al. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy* 2004;36(2):170-173.
130. Chen B, Fan T, Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts. *BMC Gastroenterol* 2010;10:85.
131. Ding J, Jin X, Pan Y et al. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013;8(10):e75645.
132. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8(1):11-16.
133. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57(9):1262-1267.
134. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014;43(2):190-197.
135. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):778-783.

136. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57(9):1262-1267.
137. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J et al. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996;91(8):1553-1557.
138. Kapetanios D, Kokozidis G, Kinigopoulou P et al. The value of serum amylase and elastase measurements in the prediction of post-ERCP acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2007;54(74):556-560.
139. Thomas PR, Sengupta S. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(8):923-926.
140. Testoni PA, Bagnolo F. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53(1):33-39.
141. Ito K, Fujita N, Noda Y et al. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. *World J Gastroenterol* 2007;13(28):3855-3860.
142. Sankaralingam S, Wesen C, Barawi M et al. Use of the urinary trypsinogen-2 dip stick test in early diagnosis of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2007;21(8):1312-1315.
143. Tseng CW, Chen CC, Lin SZ et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2011;40(8):1211-1214.
144. Kobayashi K, Sasaki T, Serikawa M et al. Assessment of trypsinogen-2 levels as an early diagnostic for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2011;40(8):1206-1210.

145. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13(4):775-98, xi.
146. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335(13):909-918.
147. Ferreira LE, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2850-2858.
148. Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL. *ERCP*. 2nd ed ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2013:63.
149. Suk KT, Kim HS, Kim JW et al. Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006;64(4):522-529.
150. Bai Y, Gao F, Gao J et al. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009;38(2):126-130.
151. Brand M, Bizo D, O'Farrell P, Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007345.
152. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31(9):718-724.
153. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34(4):293-298.
154. Howard TJ, Tan T, Lehman GA et al. Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery* 1999;126(4):658-663.
155. Lai CH, Lau WY. Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforation. *Surgeon* 2008;6(1):45-48.

156. Fisher L, Fisher A, Thomson A. Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. *Gastrointest Endosc* 2006;63(7):948-955.
157. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014;43(2):190-197.
158. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
159. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
160. Choi TK, Wong J. Severe acute pancreatitis caused by parasites in the common bile duct. *J Trop Med Hyg* 1984;87(5):211-214.
161. Bartholomew C. Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. *Br Med J* 1970;1(5697):666-668.
162. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9(4):401-410.
163. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371(9607):143-152.
164. Ksiadzyna D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med* 2011;22(1):20-25.
165. Badalov N, Baradaran R, Iswara K et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(6):648-661.
166. Mallory A, Kern F, Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980;78(4):813-820.

167. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):709-716.
168. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
169. Bennett WS, Huber R. Structural and functional aspects of domain motions in proteins. *CRC Crit Rev Biochem* 1984;15(4):291-384.
170. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
171. Osman MO, Jensen SL. Acute pancreatitis: the pathophysiological role of cytokines and integrins. New trends for treatment? *Dig Surg* 1999;16(5):347-362.
172. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110(2):639-642.
173. Rivera-Nieves J, Gofu G, Ley K. Leukocyte adhesion molecules in animal models of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(12):1715-1735.
174. Walzog B, Gaetgens P. Adhesion Molecules: The Path to a New Understanding of Acute Inflammation. *News Physiol Sci* 2000;15:107-113.
175. Zaninovic V, Gukovskaya AS, Gukovsky I et al. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279(4):G666-G676.
176. Hartwig W, Werner J, Warshaw AL et al. Membrane-bound ICAM-1 is upregulated by trypsin and contributes to leukocyte migration in acute

- pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287(6):G1194-G1199.
177. Keck T, Werner J, Banafsche R et al. Oxygen radicals promote ICAM-1 expression and microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3(2):156-163.
178. Bhatia M. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury. *Scand J Surg* 2005;94(2):97-102.
179. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24(7):1125-1128.
180. Schmid SW, Uhl W, Friess H et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999;45(2):311-316.
181. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
182. Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND et al. Diagnostic assays in acute pancreatitis. A study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 1985;102(5):576-580.
183. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR et al. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996;71(12):1138-1144.
184. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603-613.
185. Matos C, Bali MA, Delhaye M et al. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(1):157-178.

186. Bradley EL, III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128(5):586-590.
187. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008;95(1):6-21.
188. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256(6):875-880.
189. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102-111.
190. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-1652.
191. Bank S, Singh P, Pooran N et al. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):50-60.
192. de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995;37(1):121-126.
193. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A et al. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987;28(6):764-771.
194. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):2081-2085.

195. Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate AM. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1859-1864.
196. Pooran N, Indaram A, Singh P et al. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(3):263-266.
197. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174(2):331-336.
198. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974;61(6):443-451.
199. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009;37(5):1649-1654.
200. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25(12):1340-1346.
201. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002;30(6):1274-1279.
202. Sigounas DE, Tatsioni A, Christodoulou DK et al. New prognostic markers for outcome of acute pancreatitis: overview of reporting in 184 studies. *Pancreas* 2011;40(4):522-532.
203. Hyun JJ, Lee HS. Experimental models of pancreatitis. *Clin Endosc* 2014;47(3):212-216.
204. Case RM. Is the rat pancreas an appropriate model of the human pancreas? *Pancreatology* 2006;6(3):180-190.

205. Chen CC, Wang SS, Lu RH et al. Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2003;26(4):375-380.
206. Kilciler G, Musabak U, Bagci S et al. Do the changes in the serum levels of IL-2, IL-4, TNFalpha, and IL-6 reflect the inflammatory activity in the patients with post-ERCP pancreatitis? *Clin Dev Immunol* 2008;2008:481560.
207. Messmann H, Vogt W, Holstege A et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40(1):80-85.
208. Messmann H, Vogt W, Falk W et al. Interleukins and their antagonists but not TNF and its receptors are released in post-ERP pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(7):611-617.
209. Oezcuemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43(8):1763-1769.
210. Nakae H, Endo S, Sato N et al. Involvement of soluble adhesion molecules in acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 2001;33(5-6):377-382.
211. Pezzilli R, Corsi MM, Barassi A et al. Serum adhesion molecules in acute pancreatitis: time course and early assessment of disease severity. *Pancreas* 2008;37(1):36-41.
212. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8(1):11-16.
213. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136(7):2348-2357.
214. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S et al. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008;223:87-113.

215. de ME, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009;13(5):230.
216. Heresbach D, Letourneur JP, Bahun I et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(5):554-560.
217. Oiva J, Mustonen H, Kylanpaa ML et al. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study. *Crit Care* 2010;14(6):R207.
218. Pietruczuk M, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiakowska U et al. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(33):5344-5351.
219. Dang SC, Zhang JX, Qu JG et al. Dynamic changes of IL-2/IL-10, sFas and expression of Fas in intestinal mucosa in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(14):2246-2250.
220. Lundberg AH, Granger DN, Russell J et al. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000;231(2):213-222.
221. Hartwig W, Jimenez RE, Fernandez-del CC et al. Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease- and complement-dependent. *Ann Surg* 2001;233(3):371-378.
222. Powell JJ, Siriwardena AK, Fearon KC et al. Endothelial-derived selectins in the development of organ dysfunction in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001;29(3):567-572.
223. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):742-780.
224. Long EO. ICAM-1: getting a grip on leukocyte adhesion. *J Immunol* 2011;186(9):5021-5023.

225. Zarbock A, Ley K, McEver RP et al. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood* 2011;118(26):6743-6751.
226. Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology. *Int Immunol* 2011;23(3):159-163.
227. Vestweber D, Blanks JE. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol Rev* 1999;79(1):181-213.
228. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Liver Dis* 2003;35 Suppl 3:S26-S29.
229. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988;20 Suppl 1:179-183.
230. Piccinni G, Angrisano A, Testini M et al. Diagnosing and treating Sphincter of Oddi dysfunction: a critical literature review and reevaluation. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(4):350-359.
231. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr. et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157-172.
232. Sutton VR, Hong MK, Thomas PR. Using the 4-hour Post-ERCP amylase level to predict post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2011;12(4):372-376.
233. Christensen M, Matzen P, Schulze S et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):721-731.
234. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70(1):80-88.
235. Bodger K, Bowering K, Sarkar S et al. All-cause mortality after first ERCP in England: clinically guided analysis of hospital episode statistics with linkage to registry of death. *Gastrointest Endosc* 2011;74(4):825-833.

236. Baron TH, Petersen BT, Mergener K et al. Quality indicators for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4 Suppl):S29-S34.
237. Brand M, Bizos D, O'Farrell P, Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007345.
238. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Tziomalos K et al. Impact of periampullary diverticula on the outcome and fluoroscopy time in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12(4):408-414.
239. Glomsaker T, Soreide K, Hoff G et al. Contemporary use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a Norwegian prospective, multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(9):1144-1151.
240. Lopes L, Dinis-Ribeiro M, Rolanda C. Safety and efficacy of precut needle-knife fistulotomy. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(6):759-765.
241. Navaneethan U, Konjeti R, Venkatesh PG et al. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related complications: An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6(5):200-208.
242. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81(1):143-149.
243. Shi QQ, Ning XY, Zhan LL et al. Placement of prophylactic pancreatic stents to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(22):7040-7048.
244. Perney P, Berthier E, Pageaux GP et al. Are drugs a risk factor of post-ERCP pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2003;58(5):696-700.

245. Biour M, Daoud H, Ben SC. [Drug-induced pancreatitis. Second edition of the bibliographic database of pancreatitis related to drugs]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(4):353-359.
246. Li N, Tieng A, Novak S et al. Effects of medications on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10(2-3):238-242.
247. Bexelius TS, Blomberg J, Lu YX et al. Losartan to prevent hyperenzymemia after endoscopic retrograde cholangiopan-creatography: A randomized clinical trial. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(11):506-512.
248. Bourke JB, McIlmurray MB, Mead GM et al. Drug-associated primary acute pancreatitis. *Lancet* 1978;1(8066):706-708.
249. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP et al. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol* 2006;41(12):1484-1490.
250. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21(1):77-81.
251. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J et al. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43(12):558-561.
252. Mavrogiannis C, Liatsos C, Papanikolaou IS et al. Safety of extension of a previous endoscopic sphincterotomy: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003;98(1):72-76.
253. Leung JW, Chan FK, Sung JJ et al. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: a study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):550-554.
254. Testoni PA. Why the incidence of post-ERCP pancreatitis varies considerably? Factors affecting the diagnosis and the incidence of this complication. *JOP* 2002;3(6):195-201.

255. Taylor JM, Ankerst DP, Andridge RR. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):5977-5983.
256. Biancotto A, Wank A, Perl S et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One* 2013;8(12):e76091.
257. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V et al. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm* 2013;2013:434010.
258. Wong HL, Pfeiffer RM, Fears TR et al. Reproducibility and correlations of multiplex cytokine levels in asymptomatic persons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(12):3450-3456.
259. Helsel DR. Fabricating data: how substituting values for nondetects can ruin results, and what can be done about it. *Chemosphere* 2006;65(11):2434-2439.
260. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40(1):1-4.
261. Telek G, Ducroc R, Scoazec JY et al. Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in experimental acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001;96(1):56-67.
262. Sun W, Watanabe Y, Wang ZQ. Expression and significance of ICAM-1 and its counter receptors LFA-1 and Mac-1 in experimental acute pancreatitis of rats. *World J Gastroenterol* 2006;12(31):5005-5009.